

Karbonilvegyületek előállítása C-H kötés aktiválásán keresztül vizes közegű oxidatív eljárásokkal

Doktori értekezés

Szabó Fruzsina

okleveles vegyész



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Doktori Iskola,
Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program

A doktori iskola vezetője: Dr. Inzelt György

egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Perczel András

egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Novák Zoltán

egyetemi adjunktus

Tartalomjegyzék

1. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	4
2. RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	5
3. BEVEZETÉS.....	6
4. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
4.1. A C-H AKTIVÁLÁS	7
4.1.1. Direktkapcsolások és a C-H aktiválás mechanizmusa.....	8
4.1.2. Dehidrogenatív kapcsolások mechanizmusa	11
4.1.3. Irányító csoportok szerepe a C-H aktiválási reakciókban.....	13
4.1.4. Palladaciklusok a katalízisben.....	15
4.1.5. Fejlesztések a C-H aktiválási reakciók körülményeinek enyhítésére.....	18
4.2. C(sp ²)-H KÖTÉS AKTIVÁLÁS VIZES KÖZEGBEN	20
4.2.1. „On water” reakciók.....	20
4.2.2. C(sp ²)-H kapcsolások felületaktív anyagok jelenlétében-micelláris katalízis.....	22
4.3. AMINO BENZOFENON SZÁRMAZÉKOK.....	23
4.3.1. Palládiumkatalizált orto-irányított C-H acilezés aldehidekkel.....	24
4.3.2. Acilező reaktánsok.....	26
4.4. VASKATALIZÁLT BENZIL HELYZETŰ OXIDÁCIÓ	28
4.4.1. GIF kémia	29
4.4.2. Benzil helyzetű oxidáció	31
4.4.3. Vas-komplexek a CH ₂ oxidációs reakciókban	31
4.4.4. Vaskatalizált H ₂ O ₂ oxidáció – Barton féle MMO mechanizmus.....	35
4.4.5. Vaskatalizált gyökös mechanizmusú oxidáció H ₂ O ₂ jelenlétében.....	37
4.4.6. Vaskatalizált TBHP oxidáció mechanizmusa	38
5. SAJÁT EREDMÉNYEK.....	40
5.1. ACETAMIDOK PALLÁDIUMKATALIZÁLT ORTO HELYZETŰ ACILEZÉSE	40
5.1.1. Reakciókörülmények optimalálása vizes közegben.....	40
5.1.2. Felületaktív anyag szerepe a reakcióban.....	43
5.1.3. Savak hatása a kapcsolási reakcióra.....	46
5.1.4. A kapcsolási reakció mechanizmusának vizsgálata.....	49
5.1.4.1. Szubsztituens hatás	50
5.1.4.2. Palládium-komplexek	54
5.1.4.3. Reakciómechanizmus javaslat kvantumkémiai számítások segítségével.....	55
5.1.5. A kapcsolási reakció szintetikus alkalmazhatósága.....	57
5.1.6. Egy-edény eljárás irányítócsoporthoz kialakítására, orto helyzetű acilezésre	60
5.2. VASKATALIZÁLT BENZIL HELYZETŰ OXIDÁCIÓ	64
5.2.1. Ligandum hatása az oxidációra.....	64
5.2.2. A detergens reakciósebességre gyakorolt hatásának vizsgálata.....	66

5.2.3.	<i>A vaskatalizátor formájának és szükséges mennyiségének megválasztása</i>	68
5.2.4.	<i>Oxigéngáz fejlődés vizsgálata, mechanizmus javaslat</i>	72
5.2.5.	<i>Vaskatalizált benzil helyzetű oxidáció kiterjeszhetőségének vizsgálata</i>	75
6.	ÖSSZEFOGLALÁS	80
7.	SUMMARY	81
8.	KÍSÉRLETI RÉSZ	82
8.1.	ACETAMIDOK PALLÁDIUMKATALIZÁLT ORTO HELYZETŰ ACILEZÉSE	82
8.1.1.	<i>Acetanilidek szintézise</i>	82
8.1.2.	<i>Reakciókörülmények optimalása</i>	82
8.1.3.	<i>Felületaktív anyag szerepének vizsgálata</i>	83
8.1.4.	<i>Savhatás vizsgálata</i>	83
8.1.5.	<i>Szubsztituenshatás tanulmányozása</i>	84
8.1.6.	<i>Palládium-komplex előállítása</i>	84
8.1.7.	<i>Elméleti kémiai számítások</i>	86
8.1.8.	<i>Benzoilfenil-acetamid származékok szintézise acetanilidszármazékokból</i>	87
8.1.9.	<i>Benzoilfenil-acetamid származékok szintézise anilinszármazékokból kiindulva</i>	101
8.1.10.	<i>2-aminobenzofenonok szintézise anilinszármazékokból kiindulva</i>	111
8.2.	VASKATALIZÁLT BENZIL HELYZETŰ OXIDÁCIÓ	115
8.2.1.	<i>Ligandum hatása az oxidációra</i>	115
8.2.2.	<i>Detergens hatása</i>	115
8.2.3.	<i>Optimalás katalizátorra</i>	115
8.2.4.	<i>Oxigéngáz fejlődés vizsgálata</i>	115
8.2.5.	<i>Mössbauer mérés</i>	116
8.2.6.	<i>Kiindulási anyagok szintézise</i>	116
8.2.7.	<i>Karbonilvegyületek előállítása a kifejlesztett körülményekkel</i>	118
9.	IRODALOMJEGYZÉK	129

1. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Novák Zoltánnak az érdekes témákért, melyeknek kidolgozásához minden feltételt biztosított az évek során. Köszönöm, hogy munkám lankadatlan lelkesedéssel és figyelemmel irányította, tanácsaival segítette, és megosztotta velem szakmai tapasztalatai mellett gondolkodásmódját is.

A doktori iskola alatt egy lendületes, összetartó kutatócsoport tagja lehettem, melyben ha akadtak is incidensek, azokat mindig meg tudtuk oldani egy-egy körlevéllel. Köszönöm Tolnai Gergely Lászlónak, Sinai Ádámnak, Kovács Szabolcsnak, Gonda Zsombornak, hogy a laborban bármikor számíthattam a segítségükre, külföldi konferencián szórakoztató társaságukra. További köszönet Simkó Dánielnek, Pethő Bálintnak, Králl Péternek, Nagy Tibornak és Gonda Zsombornak a témámban való közreműködéséért. Köszönet a volt-szomszéd Kele-csoport tagjainak a jó hangulatú étkezésekhez, italozásokhoz hozzájárulást. Külön köszönet Herner András nagymamájának a finom ebéd utáni süteményekért, amiket mindig megosztott velünk.

Köszönettel tartozom Kovács Krisztának a Mössbauer mérésekért, és az eredmények kiértékeléséért.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom azoknak, akik nélkül nem jutottam volna el idáig. Szabóné Bíró Krisztina kémia tanárnőmnek, aki elindított az úton általános iskolás koromban. Családomnak, édesanyámnak, édesapámnak, Borinak, Ancsurának a türelméért és támogatásért. Barátaimnak, Edinának, Szilvinek, Hajninak, Zsunak, Beának, akik mindig mellettem állnak.

2. Rövidítésjegyzék

BQ	benzokinon
CMD	concerted metalation deprotonation
DG	directing group
DMA	dimetil-acetamid
DMF	dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
dppm	1,1-Bis(diphenylphosphino)methane
FG	functional group
MMO	metán monooxygenáz
PA	pikolinsav
PicH	pikolinsav
PivOH	pivaloilsav
	szebacinsav PEG-600/alpha-Tocopherol alapú
PTS	diésztere
Py	piridin
SDS	nátrium-dodecilszulfát
S_EAr	aromás elektrofil szubsztitúció
TBHP	tercbutil-hidroperoxid
^tBuOH	tercbutil-hidroperoxid
TFA	trifluorecetsav
TFAA	trifluorecetsav anhidrid
TPA	tris(2-piridilmetil)amin

3. Bevezetés

Doktori tanulmányaimat az MTA-ELTE „Lendület” Katalízis és Szerves Szintézisek Kutatócsoportban végeztem. A doktori iskolában töltött három év alatt átmenetifém-katalizált reakciók vizes közegű megvalósításán dolgoztam. A csoportban zajló kutatások közül két téma kidolgozásában vettem részt, két eltérő típusú és mechanizmusú reakciót vizsgáltam vizet alkalmazva oldószerként. Az általam vizsgált vaskatalizált benzil helyzetű oxidáció és a palládiumkatalizált C-H kapcsolás hasonlóan mondható abból a szempontból, hogy mindkettő C-H kötés aktiválásán alapuló oxidatív módszer, mely aromás karbonilvegyületek előállítására alkalmas. A kutatás során célul olyan eljárások kifejlesztését tűztük ki, melyekkel a lehető legenyhébb körülmények között változatos szerkezetű karbonilvegyületek nyerhetők. A reakciók mélyebb megismeréséhez, kiterjeszthetőségük növeléséhez mechanizmusvizsgálatokat is végeztünk.

A dolgozat első felében az általam tanulmányozott két reakció elméleti hátterét, típusait és lehetőségeit mutatom be irodalmi példákon keresztül. A Saját eredmények című fejezetben pedig az általunk elvégzett munka folyamatát és a kapott eredményeket ismertetem. A magyar illetve angol összefoglaló után a Kísérleti részben találhatóak az elvégzett reakciók és előállított anyagok részletes leírásai.

4. Irodalmi áttekintés

Napjaink szerves szintetikus kémiájának fő elve a reakciók szelektivitásának és a termékek tisztaságának maximalizálása mellett az egyszerűsége, hatékonyságra és alacsony költségekre való törekvés. Ennek jegyében egyre több szerves kémiai átalakítást valósítanak meg vizes közegben, hiszen a víz kitűnő oldószer, könnyű hozzájutni, kedvező az ára, biztonságos és környezetbarát.¹ A vízzel való munkának azonban van néhány hátránya is, ezért ipari alkalmazást még kevés eljárás nyert.² A vizes közegű eljárások fejlesztése mégis sok kutatót foglalkoztat a víz kedvező tulajdonságai miatt.

Rengeteg biológiailag aktív molekula tartalmaz biaril funkciót, melynek létrehozására leggyakrabban alkalmazott módszerek a keresztkapcsolási reakciók.³ Az átmenetifém-katalízisben ezért különösen meghatározza a kutatások irányvonalát a fenntartható, környezetbarát kémia felé való haladás. Ennek eredményeképpen ma már sok vizes közegű, enyhe módszer közül válogathatunk.⁴ A keresztkapcsolási reakciók mellett kialakult a katalízisben egy új reakciótípus, melynek segítségével a C-H kötés közvetlen funkcionálizálása is megvalósítható.⁵

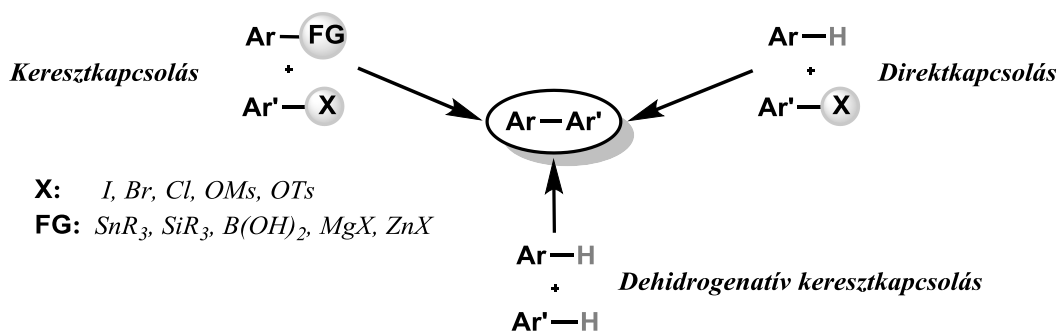
Az első alfejezetben a palládiumkatalizált C-H aktiválási kapcsolások jellegzetességeit, megvalósításait mutatom be. Ezt követi a kutatásainkban célmolekulaként szereplő aminobenzofenon származékok jelentőségének, előállítási módszereinek tárgyalása. Végül az aromás karbonilvegyületek előállítására szintén alkalmas vaskatalizált benzil helyzetű CH₂ oxidációs reakció irodalmi előzményei kerülnek bemutatásra.

4.1. A C-H aktiválás

A keresztkapcsolási reakciók jelentősége vitathatatlan a szerves szintetikus kémiában, ezt mutatja a 2010-ben kiosztott kémiai Nobel-díj is. Negishi, Heck, és Suzuki nyerték el megosztva az általuk kifejlesztett, nevüket viselő reakciókért. A keresztkapcsolások megalkotása óta rengeteg publikáció jelent meg a témával kapcsolatban újabb és újabb kiegészítésekkel, fejlesztésekkel bővítve az aromás vegyületek közti szén-szén kötés kialakítási módszerek tárházát.

A keresztkapcsolási reakciókkal közel egyidős (Fujiwara-Moritani reakció) C-H kötés közvetlen aktiválásán alapuló eljárások az utóbbi pár évtizedben nagy figyelmet nyertek az átmenetifém katalízis világában.⁶ A klasszikus keresztkapcsolási reakciókban egy fémorganikus és egy halogén funkciós csoportot tartalmazó szénatom között alakítunk ki kötést a katalizátor fém-komplex koordinációs szférájában. Ehhez képest a C-H aktiválási

eljárásokban a szénatomot előzetes funkcionálizálás nélkül visszük reakcióba, a katalizátor közvetlenül a C-H kötésbe ékelődik be (1. ábra). Direkt arilezés esetén a szubsztituátlan szénatomot (Ar-H) halogenid származékkal (Ar'-X) kapcsoljuk, míg dehidrogenatív eljárásokban egyik szénatom sem tartalmaz aktiváló csoportot és a szén-szén kötés kialakítása két C-H kötés szakításán keresztül történik.

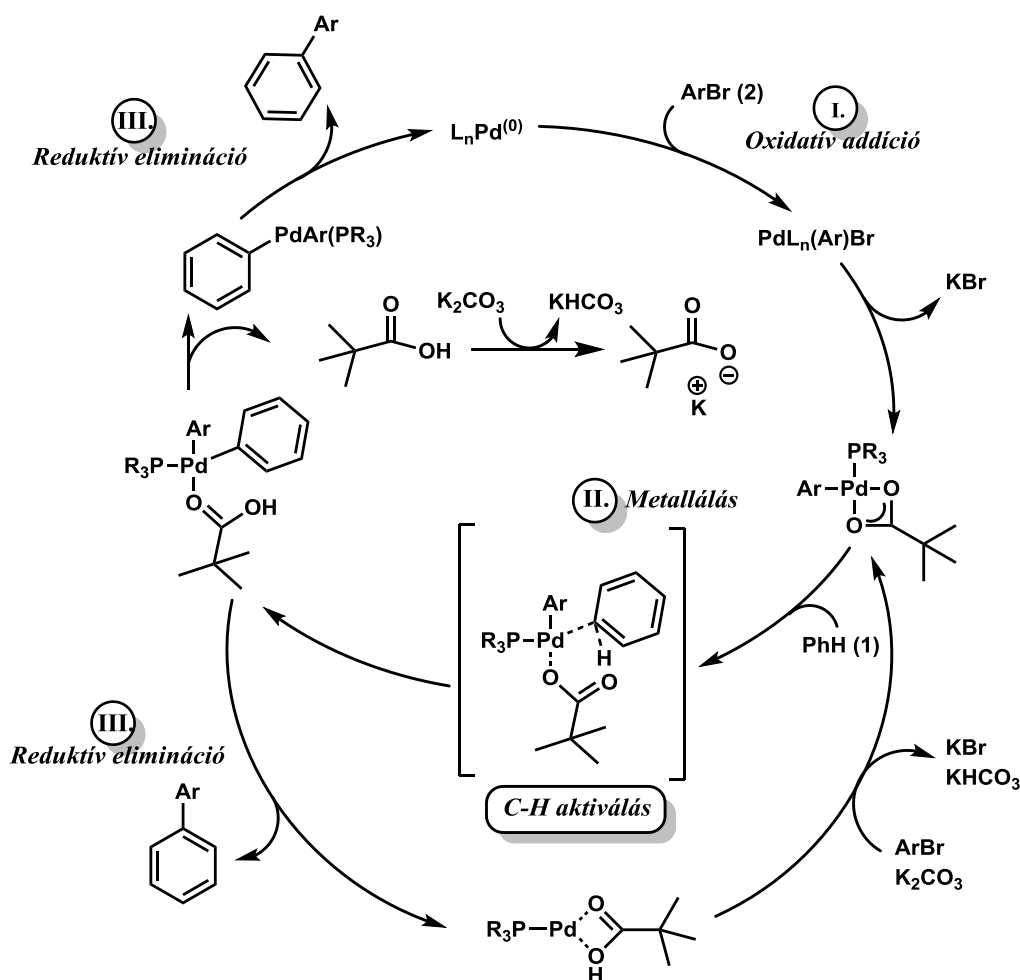


1. ábra C-C kötés kialakítási módszerek

A C-H aktiválós módszereket az teszi vonzóvá, hogy alkalmazásukkal csökkenthető a fémorganikus, halogén és pszeudohalogén tartalmú melléktermékek mennyisége, nő az atomhasznosítási tényező és kihagyható a szintézisutakból a szénatom előzetes funkcionálizálásának lépése. Mint ahogy mindennek, ennek is megvan azonban az ára. A C-H kötés szakítása nagyobb energiát igényel, a reakciókörülmények általában erélyesebbek. A molekulában jelen lévő C(sp²)-H kötések között a funkcionálizálás helyett más úton kell különbséget tenni a regioszelektivitás eléréséhez. A következő alfejezetekben ezen problémák megoldásait, a C-H aktiválós módszerek főbb jellemzőit ismertetem.

4.1.1. Direktkapcsolások és a C-H aktiválás mechanizmusa

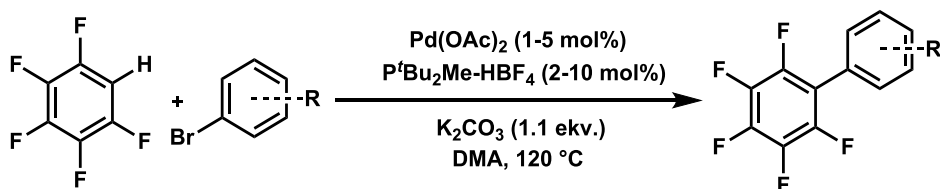
Fagnou és munkatársai több arilezési reakcióban vizsgálta a direkt kapcsoláson keresztül lejátszódó reakciók katalitikus ciklusát. Benzol (1) aril-bromidokkal (2) történő reakciójának fejlesztése során javasolt mechanizmust mutatja a 2. ábra.⁷ Az ábra első ránézésre bonyolultnak tűnhet, de jól összefoglalja a direkt arilezések jellemzőit. A ciklust az aril bromid szubsztrát palládium-komplekre történő oxidatív addíciója nyitja (I). A következő lépés a szubsztituátlan benzol metallálása (II), melynek során a palládium-katalizátor aktiválja a C-H kötetést és kialakul a biaril palládium-komplex. A termék ezután redukzív eliminációval távozik a komplexről (III) és visszakapjuk a katalizátor egy aktív formáját.



2. ábra Direkt arilezés lehetséges mechanizmusa

Fagnou munkássága során részletesen tanulmányozta a C-H metallálási lépést,⁸ mely különösen érdekes a reakció kivitelezése szempontjából. A C-H kötés ugyanis nagyobb energiájú egy szén-fém vagy szén-halogén kötéshez képest, hasítása általában az arilezési folyamat sebességhatározó lépése. A fent tárgyalt katalitikus ciklusban a C-H aktiválás az úgynevezett összehangolt metallálás-deprotonálódás (CMD-concerted metalation deprotonation) mechanizmussal történik. Eszerint a palládium-szén kötés kialakulása egyidejűleg következik be a szén-hidrogén kötés szakadásával. Az irodalomban a legtöbb homoaromás direktkapcsolásnál ezt a C-H aktiválási utat valószínűsítették.

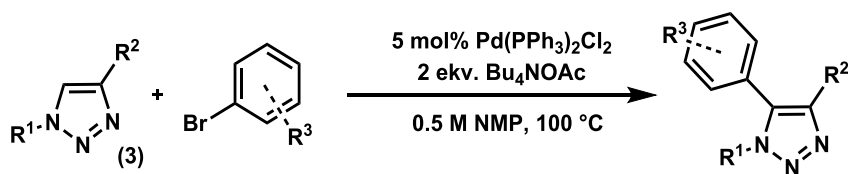
A CMD mechanizmus jellemzője, hogy a reakciósebességben elsősorban az aktiválandó C-H kötés savassága a mérvadó, elektronvonzó csoportokat tartalmazó aromás gyűrűn kiválóan működik (3. ábra).⁹



3. ábra Elektronhiányos szubsztrátok direkt arilezése

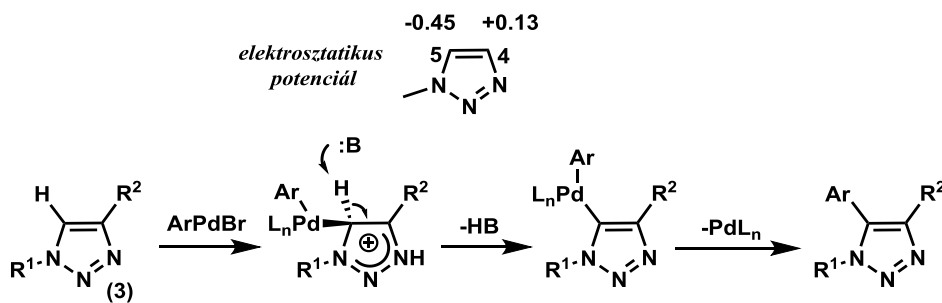
Számottevő kinetikus izotóp effektus mérhető ($\text{KIE} = 3$) a reakcióban, hiszen a protontranszfer a sebességhatározó lépés része. A C-H aktiválás kulcslépése a proton elvonása a szénatomról. Direkt arilezésekben az acetát ligandummal rendelkező palládiumforrás a leghatékonyabb, ugyanis az acetát ligandum nemcsak a palládium elektrofilitását növeli kétfogú ligandumként, hanem intramolekuláris bázisként szolgál a deprotonálási lépésben.

Főként heteroarének arilezése során felmerült az aromás elektrofil szubsztitúciós mechanizmus¹⁰ érvényesülése is a C-H aktiválási lépésben. Gevorgyan és munkatársai megvalósították triazolok (3) palládiumkatalizált direkt arilezését (4. ábra).



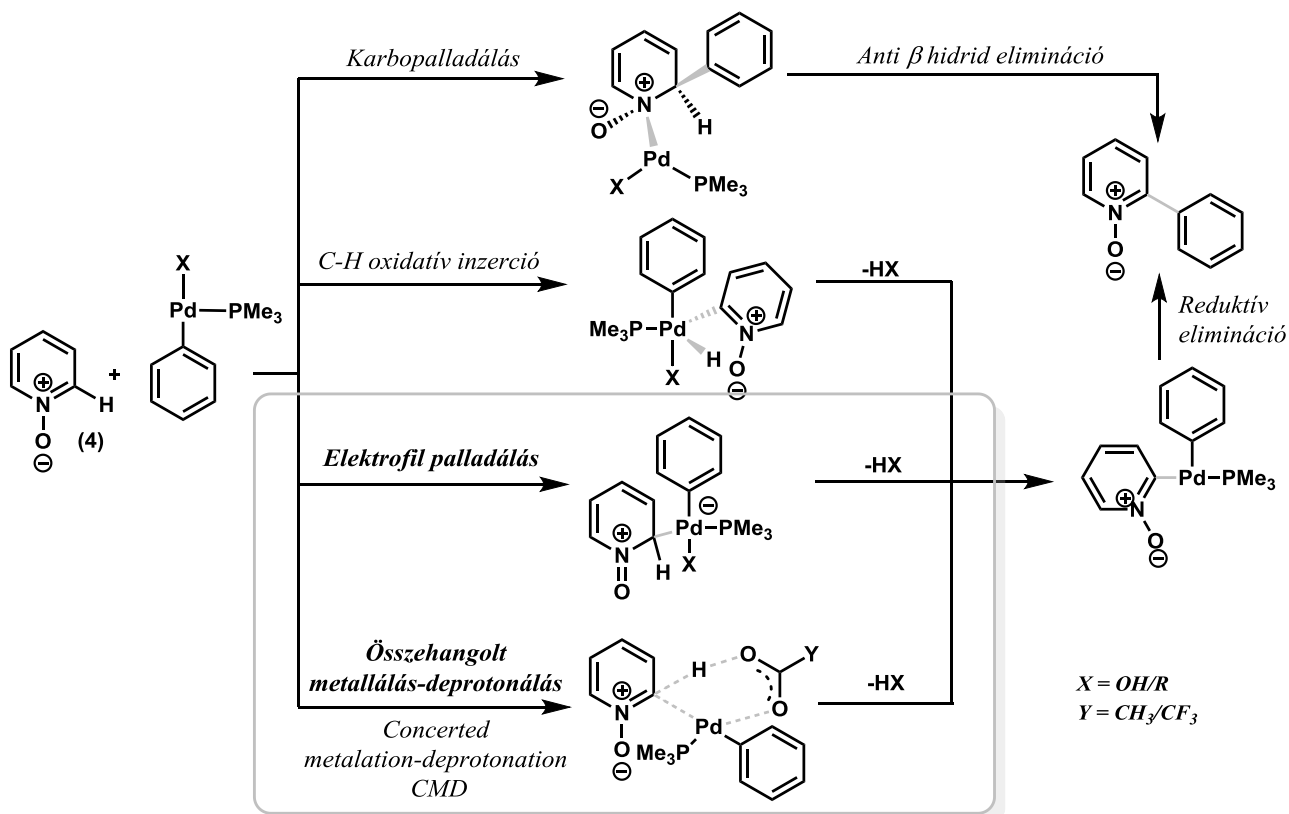
4. ábra Heteroarének direkt arilezése

Kinetikai kísérleteik során azt tapasztalták, hogy elektrondús triazolok reaktívabbak és nem mérhető kinetikus izotóp effektus. A C4 helyzetben szubsztituátatlan triazolszármazékok esetén C5 szelektivitást figyeltek meg az arilezésben, mely centrum nukleofilabb elméleti kémiai számításaik szerint. Eredményeik alapján tehát a reakcióban a triazol nukleofilitása a meghatározó a C-H kötés savasságával szemben, ami az elektrofil arilezést támasztja alá (5. ábra).



5. ábra Aromás elektrofil arilezés

Fagnou 2010-ben megjelent azin *N*-oxid (4) direkt arilezésével foglalkozó munkájában foglalja össze a lehetséges metallálási utakat (6. ábra).¹¹

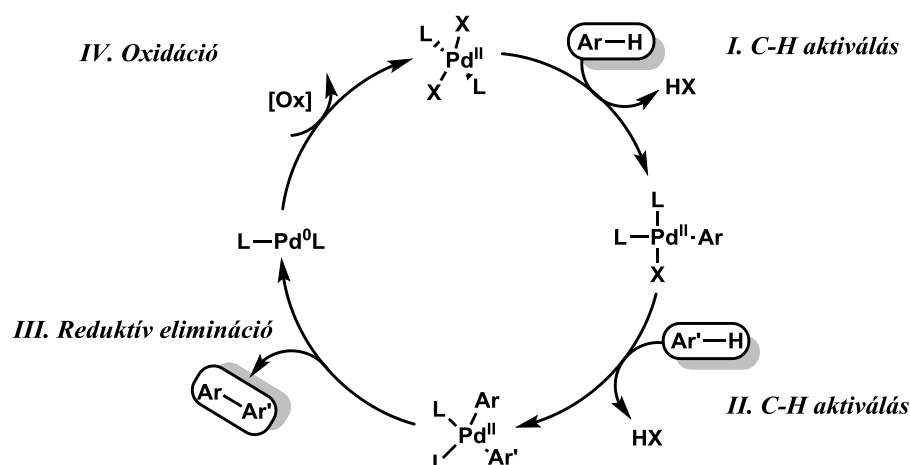


6. ábra Direkt arilezések lehetséges útjai

A négy felvázolt mechanizusból főként az elektrofil palladálásra és az összehangolt deprotonálódásra található példa az irodalomban.

4.1.2. Dehidrogenatív kapcsolások mechanizmusa

A dehidrogenatív kapcsolások általános katalitikus ciklusa¹² (7. ábra) egy lényeges lépésben eltér a dehidrogenatív eljárásokétól. Egyik kapcsolni kívánt aromás szénatom sem tartalmaz funkciós csoportot, így a palládium-komplexre mindkét szubsztrát C-H kötés aktiválásán keresztül kapcsolódik (I, II). Ennek az alábbi két fontos következménye van gyakorlati szempontból.

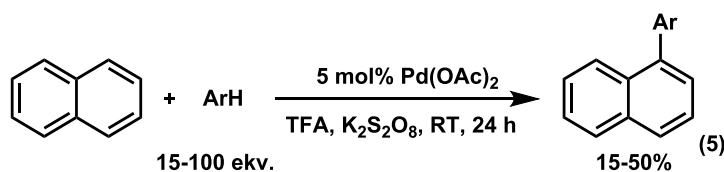


7. ábra Dehidrogenatív kapcsolások általános ciklusa

Az oxidatív addíciós lépés hiányzik a ciklusból, amely jelen esetben +2 oxidációs állapotú palládiummal indul, viszont a termék ugyanúgy reductív eliminációval távozik a komplexről. Könnyen belátható, hogy a folyamat csak oxidatív közegben lehet katalitikus, a reakciók több ekvivalens oxidálószer jelenlétében mennek végbe, ezért gyakran oxidatív keresztkapcsolásként is emlegetik őket.

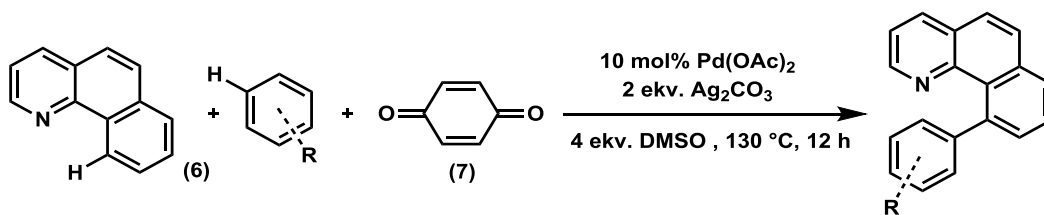
Mivel a reakció során két C-H kötés reagál a palládium közvetítésével, nem különböztethető meg nukleofil és elektrofil partner a szubsztrátumok között, ezért a két C-H aktiválási lépésben ezek felcserélhetőek lehetnek. A katalizátort szelektívvé kell tenni a lépésekben, ha el akarjuk kerülni a homokapcsolást, illetve a termékelegy képződést.

A fent említett nehézségekre univerzális megoldás nincs, az előállítani kívánt molekulák tulajdonságaitól függően azonban sokféleképpen megoldható az eredményes kapcsolat. Lu és társai¹³ α helyzetben arilezett naftalinszármazékokat (**5**) állítottak elő az arén felesleg és TFA mennyiségének optimalizálásával (**8. ábra**).



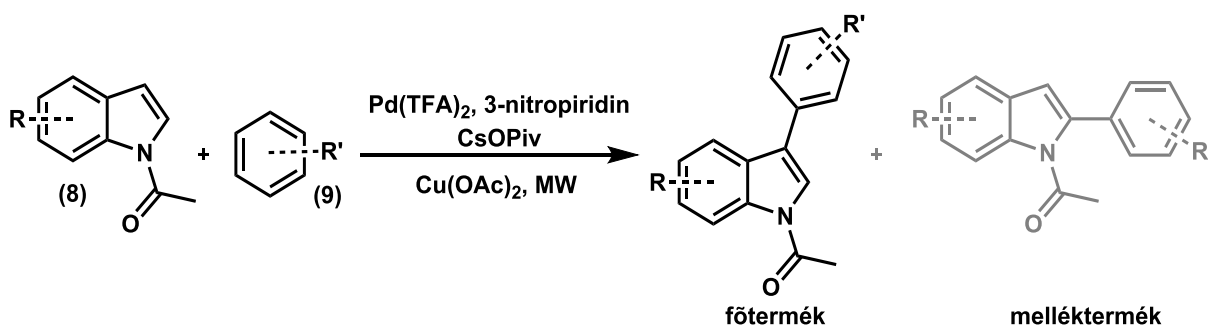
8. ábra Naftalin dehidrogenatív arilezése α helyzetbe

Benzokinolin (**6**) arilezése 1,4 benzokinon (**7**) jelenlétében¹⁴ kiváló kemoselektivitással végbemegy a keresztkapcsolás javára (**9. ábra**). A szerzők azt tapasztalták, hogy a benzokinon szubsztituáltsága befolyásolja a szelektivitást. Kísérleteikből arra következtettek, hogy a reakció során ligandumként a Pd(II)-komplexre kapcsolódik, szterikusan és elektronikusan befolyásolva a C-H aktiválási lépéseket.



9. ábra Benzokinolin dehidrogenatív arilezése

Fagnou acetilindolok (8) és benzolszármazékok (9) kapcsolásában (10. ábra) a szelektivitást az eltérő C-H aktiválási mechanizmussal magyarázta.¹² Az elektrondús indol S_EAr mechanizmussal reagál a palládiummal, az így kialakult kevésbé elektrofil palládium intermedier pedig szívesebben reagál CMD útján a benzolszármazékkal.

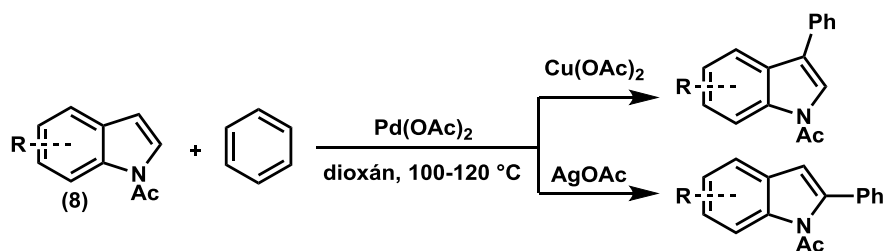


10. ábra Indolok dehidrogenatív arilezése

Az utóbbi példában (10. ábra) felmerül a regioszelektivitás kérdése, melyről eddig még nem esett szó. A funkcionizálatlan szénatomon C-H aktiváláson keresztül zajló reakciók esetén a szubsztrátokban általában több egyenrangú C-H kötés található, mely átalakulhat a reakció körülményei között. Mint ahogy a példában is látható, a körülmények optimalizálásával szelektívvé tehető a folyamat, kiemelkedő regioszelektivitást pedig irányítócsoportok segítségével érhetünk el.

4.1.3. Irányító csoportok szerepe a C-H aktiválási reakciókban

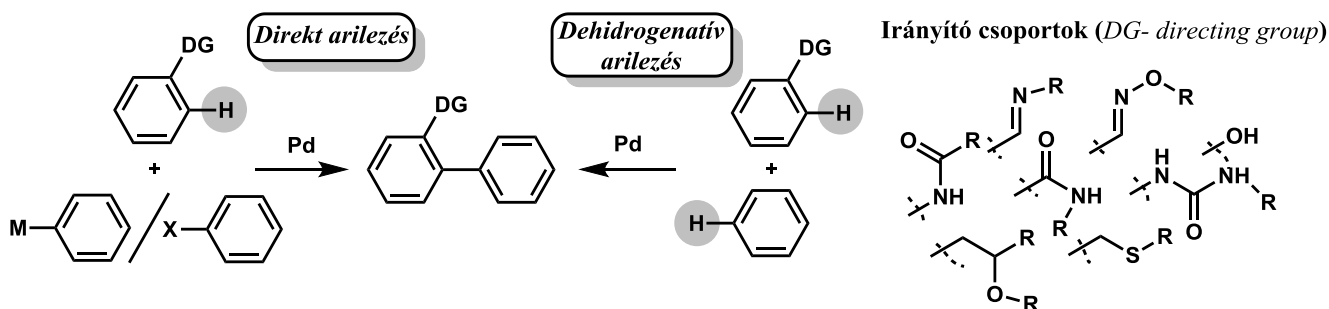
Heteroaromás vegyületek arilezésében a heteroatom karaktere differenciálja a gyűrűben lévő C-H kötéseket, emellett a katalizátor a heteroatomhoz történő koordinációja révén csökkentheti az elérhető C-H kötések számát. Ennek köszönhetően a körülményeket megfelelően megválasztásával jó szelektivitás érhető el. Acetilindolok (8) arilezése megvalósítható szelektíven a 2-es vagy 3-as helyzetbe az oxidálószerrel függően (11. ábra).¹⁵



11. ábra Indolok regioszelektív dehidrogenatív arilezése

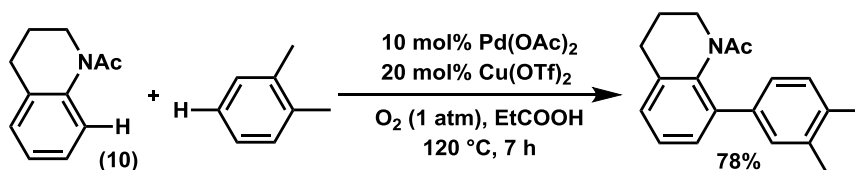
Fagnou és társai¹⁶ szintén tapasztalta acetilindolok arilezésében a $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ - $\text{Ag}(\text{OAc})_2$ váltásra bekövetkező szelektivitásinverziót. Emellett a katalizátor mennyiségének és az indolon lévő védőcsoportnak is nagy hatását észlelték az izomerarányra.

Karbociklusok direkt és dehidrogenatív kapcsolásában a szelektivitás irányított arilezéssel érhető el. A módszer során a gyűrűn olyan funkciós csoportot alakítanak ki, mely a katalizátorhoz koordinálva orto helyzetbe irányítja a palládiumot a metallálási lépésben (12. ábra).



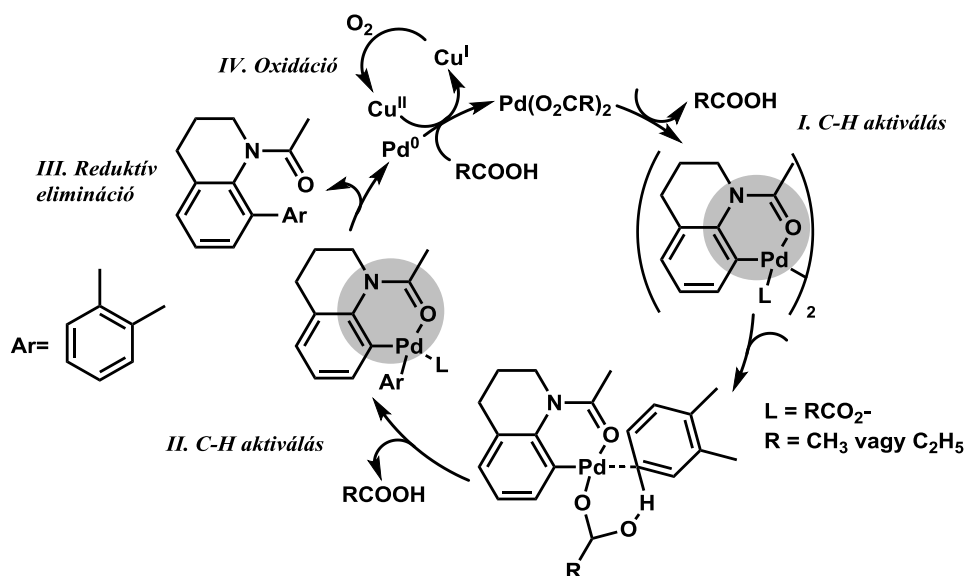
12. ábra Irányított arilezés

Regioszelektív arilezések megvalósíthatóak hidroxil, karbonil, amid, imin, oxazolin, imidazolin, pirazol funkciók irányításával.¹⁷ A palládiumkatalizált folyamatokban általában az amidszármazékok (pivalamid, acetamid, karbamid, urea) funkcionálizálása valósítható meg a leghatékonyabban. A 13. ábrán látható példában N acetil tetrahidrokinolin (10) arilezését kiviteleztek az amidrészlethez képest orto helyzetben palládium-acetát katalizátor jelenlétében.¹⁸



13. ábra N acetil tetrahidrokinolin orto arilezése

A katalitikus átalakítás során az irányítás úgy valósul meg, hogy a karbonilcsoport részvételével a C-H metallálási lépésben egy hattagú palládium metallaciklus képződik (I.), majd a xilol addícióját (II.) követően redukzív eliminációval (III) távozik az orto helyzetben szubsztituált termék (14. ábra).



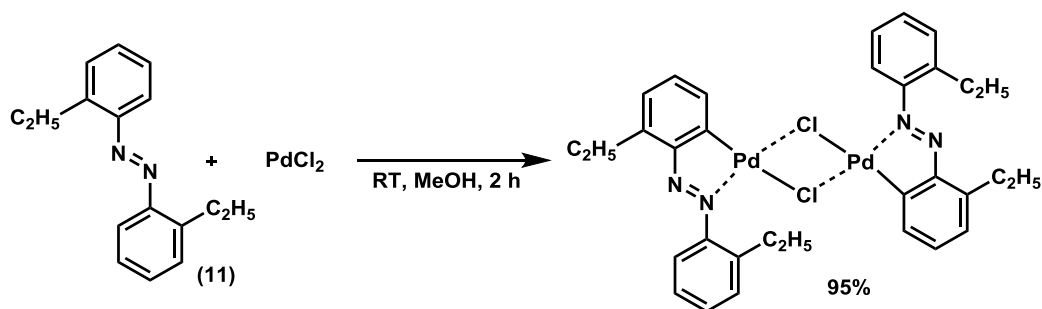
14. ábra Orto irányított C-H aktiválás

A katalitikus reakció átmenetifém intermedierei, azaz a palladaciklusok szerkezetének ismerete szintén fontos lehet a reakciótervezésben a C-H aktiválás mechanizmusa mellett. A palládium fémorganikus kémiájában régóta ismertek 5-6 tagú ciklusos vegyületek. Nagy kérdés azonban, hogy a katalitikus folyamatokban mely komplexeken keresztül zajlik a reakció.

4.1.4. Palladaciklusok a katalízisben

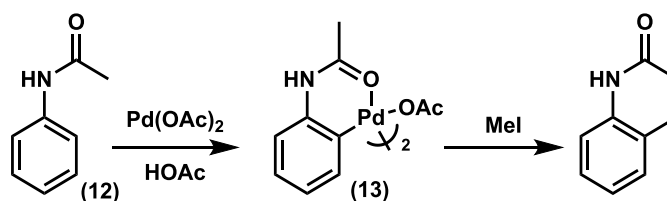
A stabilis palladaciklusok könnyen előállíthatóak palládiumsókból és különböző szerves vegyületekből kiindulva. A palládium-szén kötés sztöchiometrikus funkcionálizálása sokszínű szintetikus felhasználhatóságot rejt magában. A palládium oxidációs állapotai közötti könnyű átmenetnek köszönhetően pedig katalitikus folyamatokban is nagy a jelentőségük.¹⁹

C-H kötés aktiválásán keresztül már a hatvanas években előállítottak²⁰ palladaciklust azobenzol (**11**) és palládium-klorid reakciójában, melynek szerkezete dimernek bizonyult (**15. ábra**).



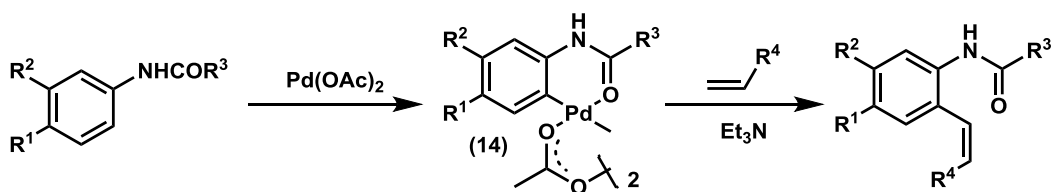
15. ábra Az első C-H kötés aktiválással előállított kétmagvú Pd-komplexek egyike

A nyolcvanas években előállítottak olyan kétmagvú palladaciklusokat, melyeket a Pd-C kötés funkcionálizálásával szén-szén kötés kialakítására használtak. Rahman és Tremont²¹ acetanilid (**12**) orto helyzetű C-H funkcionálizálását sztöchiometrikus mennyiségű Pd(OAc)₂-tal és metil-jodiddal valósította meg (**16. ábra**). A reakció során izolálták a **13** komplexet. Katalitikus körülmények között is lezajlott a reakció ezüst-acetát jelenlétében, mely a képződő palládium-jodidot regenerálta.



16. ábra Irányított C-H funkcionálizálás palládium dimer köztes terméken keresztül

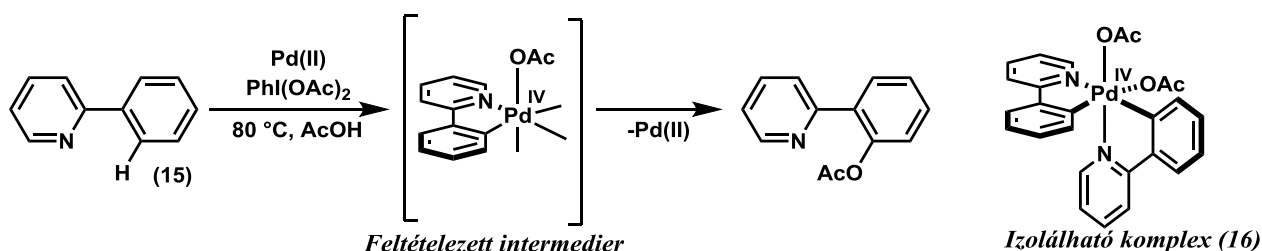
Hasonlóan a palládium acetanilid acetát ligandummal lépzett kétmagvú komplexén (**14**) keresztül valósított meg orto helyzetű olefinezést Inoue és Horino (**17. ábra**).²²



17. ábra Irányított C-H funkcionálizálás palládium dimer köztes terméken keresztül

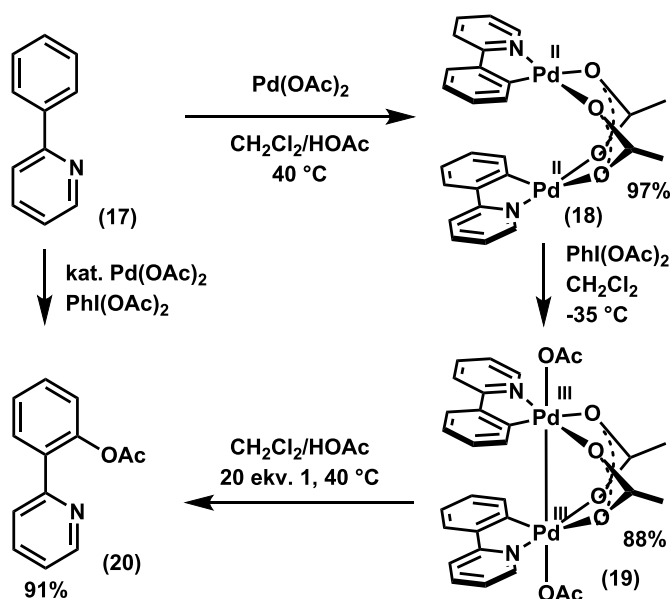
Felmerül a kérdés, hogy a katalitikus C-H kapcsolási reakciókban vajon van-e létjogosultsága ezeknek a dimer szerkezeteknek? Az előző fejezetekben a C-H kapcsolások mechanizmusának tárgyalása során feltüntetett példákban egymagvú palladaciklusok szerepelnek. Egyáltalán nem egyértelmű azonban az, hogy a homogén reakcióelegyben tisztán monomer komplex fordul-e elő, illetve ez-e az aktív formája a katalizátornak.

Sanford 2-fenilpiridin (**15**) orto helyzetű acilezési reakciójában monomer +4 oxidációs állapotú palládium intermedier jelenlétét feltételezte.²³ Az izolált Pd(IV)-komplexek redukatív eliminációs reakcióinak vizsgálatával támaszotta alá feltételezését (**18. ábra**).



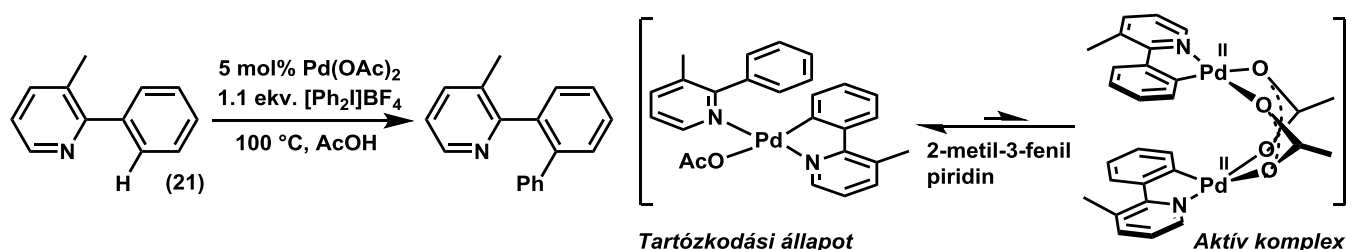
18. ábra 2-fenilpiridin Pd katalizált arilezése – a feltételezett monomer komplex szerkezete

Ritter²⁴ ugyanebben a reakcióban pszeudokatalitikus körülmények között előállította a +2 oxidációs állapotú palládium dimer komplexet (**17**), melyből a jódbenzol-diacetát oxidatív addíciójával sikerült izolálniuk a +3 oxidációs állapotú kétmagvú komplexet (**18**) is (**19. ábra**). A komplex redukatív eliminációjával megkapták az orto helyzetben acilezett terméket (**20**). Összehasonlítva a **16**, **19** komplexeket és a palládium-acetátot azt találták, hogy a Pd(III)-Pd(III) dimer rendelkezik a legnagyobb katalitikus aktivitással.



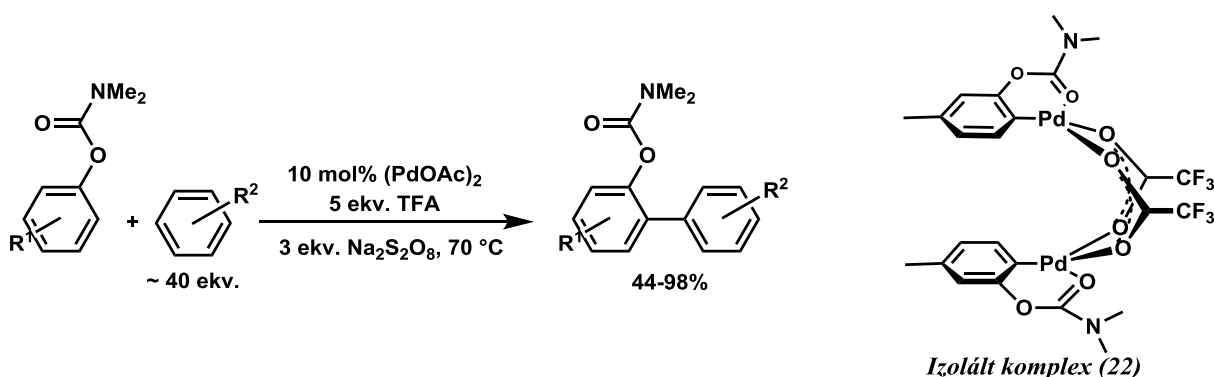
19. ábra 2-fenilpiridin Pd katalizált arilezése-dimer palládium-komplex szerkezete

Sanford²⁵ ugyanebben az évben mechanizmusvizsgálatai alapján arra következtetett, hogy a 3-metil-2-fenilpiridin (**21**) orto arilezési reakciójában a monomer Pd(II)-komplex van jelen nagyobb mennyiségben, mely az aktív dimerből keletkezik a 3-metil-2-fenilpiridin ligandum jelenlétében (**20. ábra**).



20. ábra 3-metil-2-fenilpiridin Pd katalizált arilezése-dimer feltételezett átmeneti állapot

Karbamát csoporttal irányított orto helyzetű arilezésében is sikeresen izolálták a dimer szerkezetű komplexet (**22**), ami aktívnak bizonyult a reakcióban hozzáadott oxidálószer és sav nélkül is (**21. ábra**).²⁶



21. ábra Orto helyzetű arilezés karbamát irányító csoporttal

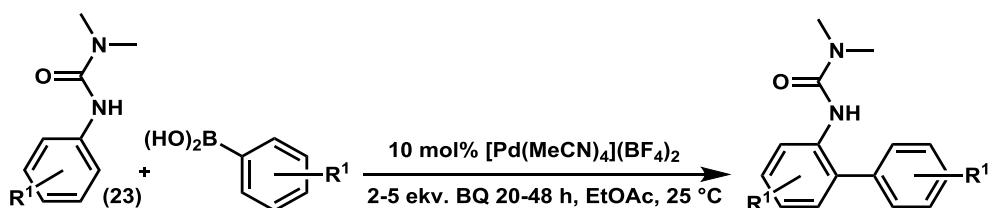
Az irodalomban fellelhető kísérletek eredményei alapján feltételezhető, hogy C-H aktiváláson keresztül lejátszódó kapcsolások részlépései kétmagvú palládium-komplexek kialakulásán keresztül mennek végbe. A fent említett példák azonban nem magyarázzák a kétmagvú komplexek kialakulásának okát. Ritter²⁷ szerint a ciklusban a kétmagvú komplex azért lehet kedvezményezett, mert a palládium centrumok között magasabb oxidációs állapotban kölcsönhatás lép fel.²⁸ A katalízis során a két centrum együttműködése stabilizálja az átmeneti állapotokat, ezáltal alacsonyabb lehet a részlépések aktiválási energiája.²⁹

4.1.5. Fejlesztések a C-H aktiválási reakciók körülményeinek enyhítésére

A C-H kötés átmenetifém-katalizált aktiválása forradalmat hozott a keresztkapcsolási reakciók világában. Az irodalomban ma már rengeteg direkt és dehidrogenatív kapcsoláson alapuló biaril szintézis található, azonban az eljárások többsége magas hőmérsékleten, savas vagy bázikus közegben több ekvivalens oxidálószer jelenlétében ad megfelelő termelést. A közvetlen C-H kötés aktiválásban felmerülő problémák ellenére nagy az érdeklődés a módszer iránt a korábban említett előnyei miatt, folyamatosan jelennek meg újabb és újabb

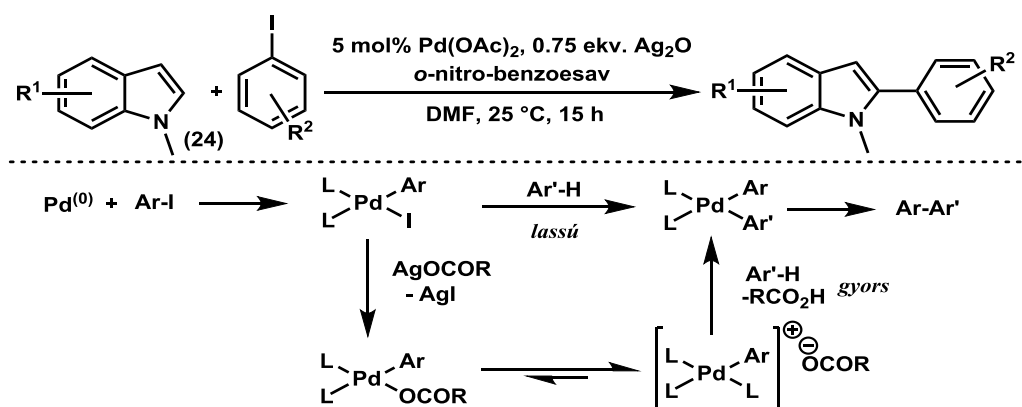
módszerfejlesztések. A mechanizmus megfontolások alapján már léteznek enyhébb körülmények között is kivitelezhető C-H kapcsolások.³⁰

A katalizátor elektrofilitásának növelésével csökkenthető a metallálás aktiválási energiája, ami általában a sebességmeghatározó lépés. Lipshutz³¹ és csoportja megvalósította 1,1-dimetil-3-fenil-urea származékok (**23**) C-H Suzuki kapcsolását szobahőmérsékleten, aktív kationos $[Pd(MeCN)_4](BF_4)_2$ katalizátor alkalmazásával (**22. ábra**).



22. ábra Szobahőmérsékletű Suzuki C-H kapcsolás

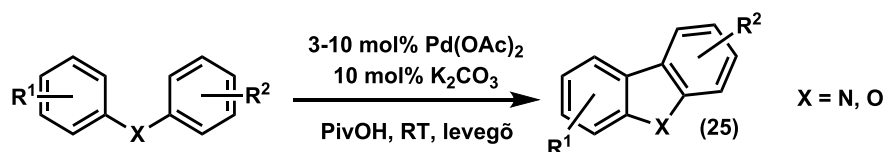
Metilindolok (**24**) direkt arilezésében ezüst-sót alkalmazva az oxidatív addíciós lépés után a halogén eltávolítható a palládium-komplexről, ami így aktívabbá válik a metallálási lépésben (**23. ábra**).³²



23. ábra Szobahőmérsékletű direkt arilezés ezüst-oxid hozzáadásával

Elektrofil metallálási mechanizmus esetén a C-H aktiválási lépés sebessége növelhető a szubsztrát nukleofilitásának növelésével. Heterociklusok arilezése általában enyhébb körülmények között végbemegy.³³

A C-H funkcionálizálással járó reakciókban oxidálószerként a levegő oxigénjének használata a legideálisabb. Fagnou és munkatársai szobahőmérsékleten levegő jelenlétében állítottak elő karbazolszármazékokat (**25**) C-H aktiváláson keresztül gyűrűzárási reakcióban (**24. ábra**).³⁴



24. ábra Oxidatív gyűrűzárás a levegő oxigénjének segítségével

A speciális körülmények optimalálása mellett egy általánosabb eljárás a reakciók környezettudatosabb, enyhébb kivitelezésére a vizes közeg alkalmazása. A víz használata oldószerként C-H kapcsolási reakciókban egy rendkívül praktikus és átmenetifém-katalízis viszonylatban környezetbarát módszert adhat kezünkbe.

4.2. C(sp²)-H kötés aktiválás vizes közegben

A víz oldószerként történő használata a szerves kémiában sokáig biokatalitikus, elektrokémiai és aldol típusú reakciókra korlátozódott. Breslaw nyolcvanas évek elején megjelent munkája³⁵ úttörőnek mondható, melyben a vizes közeg Diels-Alder reakcióban megmutatkozó pozitív hatásáról számolt be. Az ezt követő évtizedekben sorra jelentek meg közlemények különböző szén-szén kötés kialakítására alkalmas reakciók vízben történő megvalósításáról.³⁶

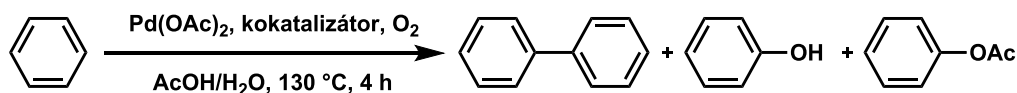
Keresztkapcsolási reakciókban a víz leginkább szennyezőként szerepelt. A legfőbb probléma oldószerként történő alkalmazásában az átmenetifém-komplexez vízzel, levegővel szembeni érzékenysége. C-H aktiválási kapcsolások esetén könnyebb, hogy a szubsztátokon nincs vízérzékeny fémorganikus csoport, és a palládium magasabb oxidációs állapotú komplexei stabilisak vízzel, levegővel szemben.³⁷ A C-H funkcionizálások nehézsége, a nagy energiájú C-H kötés aktiválása vízben is kihívást jelent, de a vizes közeg új lehetőségeket rejt magában. Bizonyos esetekben ugyanis a heterogén vizes rendszerek kiemelkedő aktivitást mutatnak a homogén szerves közeghez képest. A következő fejezetekben a C(sp²)-H aktiváláson keresztüli kapcsolási reakciók ezen megvalósításairól lesz szó.

4.2.1. „On water” reakciók

A szerves szintetikus kémiában a reaktánsok, termékek vízdoldhatósága általában alacsony, a klasszikus szerves kémiából ismert elv szerint így ebben az esetben nem alkalmas a víz reakcióközegnek. Az utóbbi évtizedekben ennek látszólag ellentmondóan bizonyos reakciók esetében a heterogén vizes rendszer aktívabbnak bizonyult a homogén szervesnél és az oldószer nélkülénél. Ezt a hatást az angol nyelvű irodalomban „on water” hatásnak nevezik.³⁸ A hatás kísérleti tényeken alapszik, nincs általános elmélet a jelenség

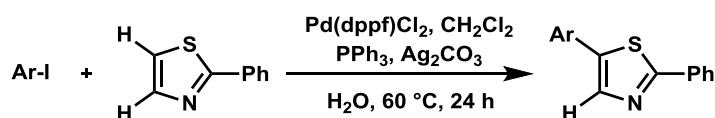
magyarázatára. Lubineau és Pirrung³⁹ arra következtetett, hogy a víz kohéziós energiájából kialakul a közegben egy belső nyomás, mely a reakciókat gyorsíthatja. Jung és Marcus modellje⁴⁰ szerint a víz felületén lévő szabad hidroxilcsoportok csökkenthetik az aktiválási energiát kölcsönhatva a reakciók átmeneti állapotaival.

A kétezres években jelentek meg az első példák arének vizes közegű C(sp²)-H kapcsolási reakcióira.⁴¹ Az első oxidatív kapcsolási reakciók között még magas hőmérsékletű homokapcsolások szerepeltek (**25. ábra**).⁴²



25. ábra Benzol vizes közegű homokapcsolása

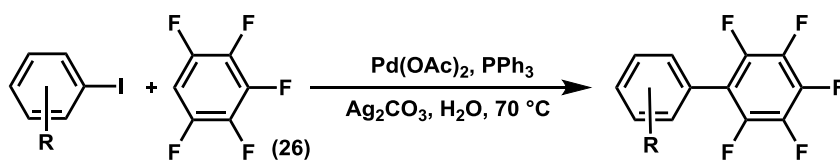
Greany és társai számoltak be először heterociklusok vizes közegű palládiumkatalizált direkt arilezéséről⁴³ trifenilfoszfán jelenlétében 60 °C-on (**26. ábra**).



26. ábra Tiazolszármazékok vizes közegű arilezése

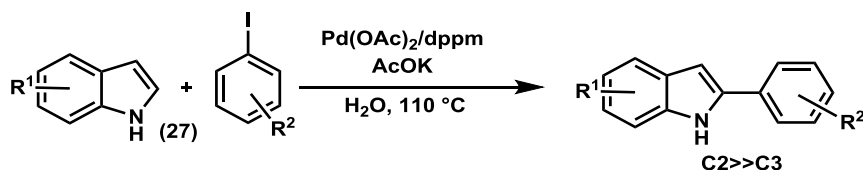
A kutatócsoport oxazolok arilezését is megvalósította „on water” direkt arilezéssel, mely reakcióban előállították a balsoxin és texalin természetes vegyületeket.⁴⁴

Zhang és munkatársai kiviteleztek perfluorozott arének (**26**) kapcsolását⁴⁵ szintén trifenilfoszfán ligandum jelenlétében 70 °C-on (**27. ábra**).



27. ábra Pentafluorobenzol arilezése vizes közegben

Djakovitch és társai a bázis illetve a halogén partner megfelelő megválasztásával irányították indolok (**27**) arilezését C2 helyzetbe⁴⁶ (**28. ábra**).



28. ábra Indolok direkt arilezése vizes közegben

A vizes közegű kapcsolások másik nagy csoportját alkotják a felületaktív anyagok jelenlétében végzett reakciók. A tenzideket kezdetben az elegy homogenizálására, a hidrofób reaktánsok szolubilizálására alkalmazták sztöchiometrikus mennyiségben. Számos esetben azonban katalitikus mennyiségben is aktívnak bizonyultak.

4.2.2. C(sp²)-H kapcsolások felületaktív anyagok jelenlétében-micelláris katalízis

Jól ismert jelenség a hidrofíl és hidrofób részt egyaránt tartalmazó amfifil molekulák önszerveződése vizes közegben. A hidrofób kölcsönhatás következtében megfelelő koncentrációtartomány felett szupramolekuláris struktúrák (micellák, vezikulák) alakulnak ki, melyeknek mérete és alakja nagymértékben függ a tenzid poláris és apoláris részeinek méretétől és minőségétől. Az ilyen vizes rendszerek bizonyos szerves reakciók esetén aktívabb közegek, mint a tiszta víz vagy a szerves oldószerek. A jelenséget általánosan micelláris katalízisnek nevezik függetlenül a hatásmechanizmustól.⁴⁷

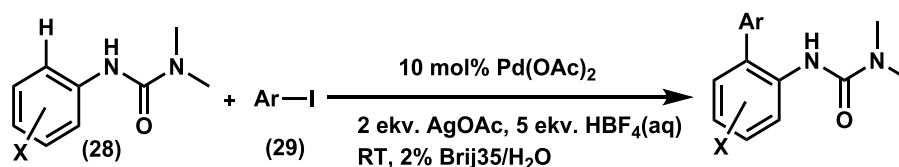
Morawetz⁴⁸ a micelláris katalízisben három típust különböztetett meg. Egyik lehetőség, hogy reaktánsként amfifil szubsztrátot alkalmazunk, mely tulajdonsága változik a reakció során, így a reakciósebességet befolyásolják a micellaképződési folyamatok. Nem felületaktív reaktáns esetén külső, kémiaiilag inert micellaképző hozzáadásával növelhető a reakciósebesség a micellák és a reaktánsok közti másodlagos kölcsönhatások révén. A harmadik módszer szerint a tenzid olyan funkciós csoportot tartalmaz, mely a klasszikus értelemben katalizálja a reakciót.

A micellák aktiváló hatásának titka különleges szerkezetükben rejlik. Olyan nanoreaktoroknak tekinthetők, melyekben poláris és apoláris terek nagyon közel vannak egymáshoz. Brown⁴⁹ és társai szerint a micelláris katalízis többféle hatásból adódhat. A micellák jelenlétében kisebb dielektromos állandó mérhető, mint tiszta vízben, ez alapján beszélhetünk oldószerhatásról. A tenzidmolekulák poláris feje stabilizálhatja a reakciók átmeneti állapotát, csökkentheti az aktiválási energiát. Végül a micellák belsejében vagy felületén koncentrálódhatnak a reaktánsok, ami kedvez a bimolekulás reakcióknak.

Lipsutz és kutatócsoportja több palládiumkatalizált keresztkapcsolást⁵⁰ megvalósított szobahőmérsékleten polioxietanil- α -tokoferil-szebacát (PTS) jelenlétében. Vizsgálataik kiterjedtek több felületaktív anyagra, melyek közül a fent említett PTS bizonyult a leghatékonyabbnak. Eredményeik alapján arra következtettek, hogy a katalízis a micellák belsejében zajlik, ahol a nagy lokális reaktánskoncentráció következtében már

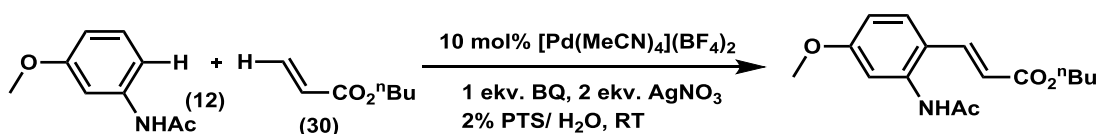
szobahőmérsékleten gyors az átalakulás. Az optimális tenzid típus és koncentráció azonban eltérő lehet a különböző reakcióknál.

A kutatócsoport direkt arilezést is kivitelezett enyhe körülmények között urea irányítócsoporttal ellátott arének (28) és aril-jodidok (29) kapcsolásában (29. ábra).⁵¹



29. ábra Irányított direkt arilezés vízben felületaktív anyag jelenlétében

De Vries és Van Leeuwen megmutatta, hogy acetanilidek (12) akril-butiráttal (30) történő orto helyzetű alkenilezési reakciójában a víz csökkenti ugyan a reakciósebességet, de nem drasztikusan.⁵² Lipshutz és csoportja ezt az úgynevezett Fujiwara – Moritani reakciót megvalósította PTS jelenlétében (30. ábra).⁵³

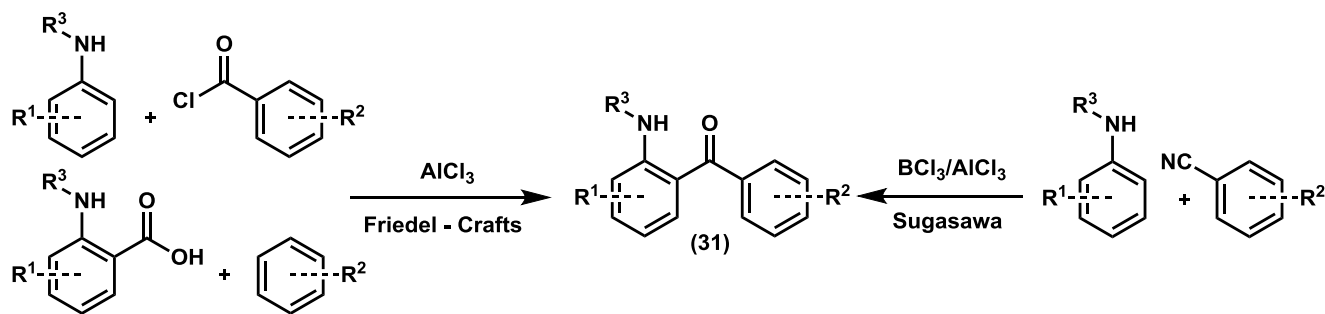


30. ábra Vizes közegű Fujiwara – Moritani reakció

Napjainkban létezik már több vizes közegben és micelláris katalízissel kivitelezett C(sp²)-H aktiválási kapcsolás az enyhe körülmények között kivitelezett reakciók között. Ipari alkalmazást ugyan még nem nyertek, de a terület fontossága folyamatosan növekszik.

4.3. Aminobenzofenon származékok

Az aminobenzofenon származékok (31) gyakorlati jelentősége a szerves kémia területén kiemelkedő. A szerkezeti egység megtalálható számos biológiailag aktív molekulában.⁵⁴ Emellett több heterociklusos váz szintézisében lehet köztes termék, mint például a benzodiazepin,⁵⁵ kinolin,⁵⁶ indazol⁵⁷ és akridin⁵⁸ váz kialakulásával járó reakciókban. Ennek köszönhetően nagy az igény az aminobenzofenonok minél egyszerűbb, hatékonyabb és változatosabb előállítására. Korábbi bevett módszer az N-szubsztituált anilinek sztöchiometrikus mennyiségű Lewis-bázis jelenlétében végzett Friedel-Crafts acilezése⁵⁹ (31. ábra).

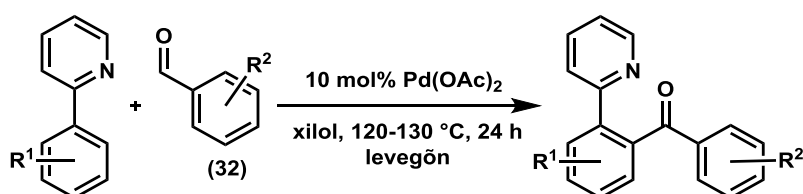


31. ábra Klasszikus módszerek aminobenzofenon származékok előállítására

A reakció nagy múltú, elterjedten alkalmazott szén-szén kötés létrehozására. Ismert hátránya azonban a gyenge regioszelektivitás, a folyamathoz szükséges erélyes körülmények, valamint a sztöchiometrikus mennyiségű fémsók használata. Az acilezési reakció jellemzője, hogy általában orto-para irányító funkciós csoport jelenlétében az orto helyzetbe történő acilezés a kevésbé kedvezményezett. Bór-triklorid és alumínium-triklorid Lewis-bázisokkal és nitril funkciójú reaktánsal elvégezhető az acilezés szelektíven az aminocsoporthoz képest orto helyzetbe (Sugasawa reakció⁶⁰), de az átalakítás során alkalmazott reakciókörülmények hasonlóan erélyesek. Ehhez képest a szén-szén kötés kialakítása palládiumkatalizált C-H kapcsolással egy szelektív és hatékony út lehet diaril-ke-tonok szintézisére.

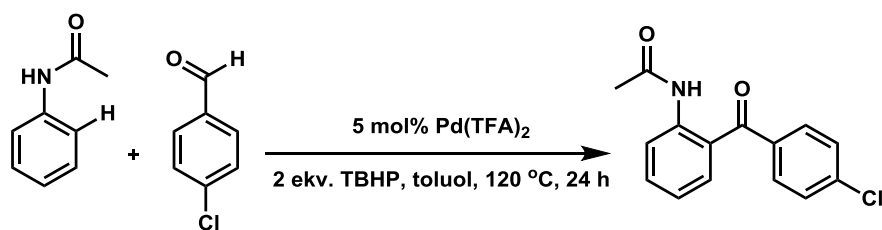
4.3.1. Palládiumkatalizált orto-irányított C-H acilezés aldehidekkel

Először Cheng⁶¹ írta le 2009-es publikációjában, hogy aromás vegyületek megfelelő irányítócsoporthoz jelenlétében orto helyzetben acilezhetők benzaldehid-származékok (32) segítségével palládiumkatalizált oxidatív kapcsolásban (32. ábra).



32. ábra 2-fenil piridin orto-acilezése benzaldehid származékokkal

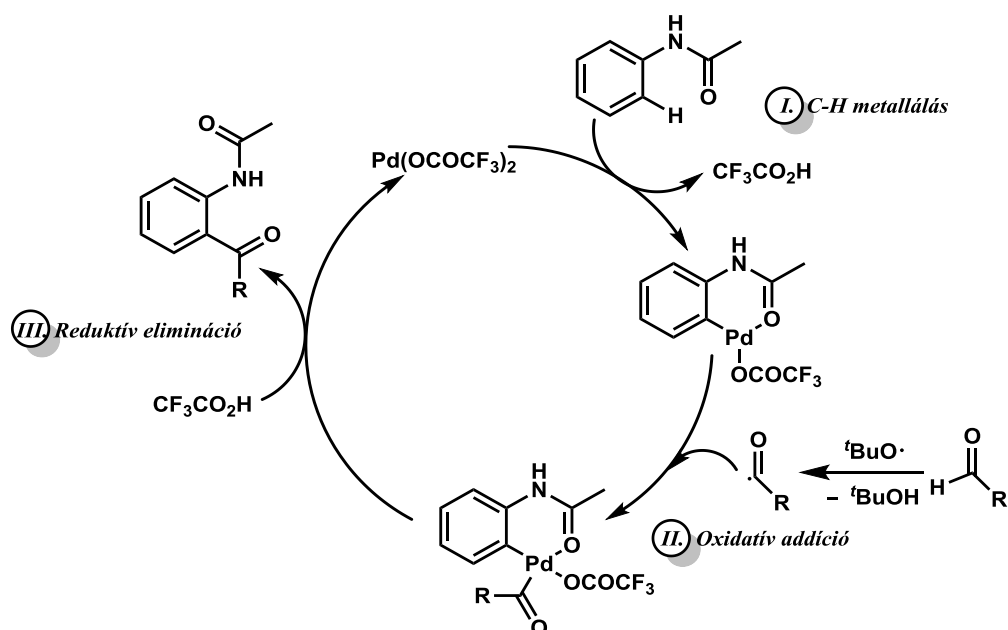
A reakciót Zhou⁶² és Kwong⁶³ megvalósította acetanilidszármazékokon (33. ábra). TBHP oxidálószer mellett.



33. ábra Acetanilid orto-acilezése *p*-klórbenzaldehiddel

A katalizátor mennyiségét 5 mol%-ra csökkentették a palládium trifluoroacetát sóját alkalmazva, de a folyamathoz szükséges volt továbbra is a magas hőmérséklet. Körülményeikkel sikeresen acileztek számos szubsztituált acetanilidet különböző aldehidekkel, azonban az orto helyzetben szubsztituált anilidek reakciójára kevés példa található.

Az oxidatív kapcsolási reakció mechanizmusára Zhou javaslatát mutatja a 34. ábra. A katalitikus ciklus első lépése a C-H palladálás (I), majd az aldehid szubsztrátból TBHP hatására képződő gyök oxidatív addícióval kapcsolódik a komplexhez (II). Végül a termék redukzív eliminációval távozik (III) a palládium koordinációs szférájából.

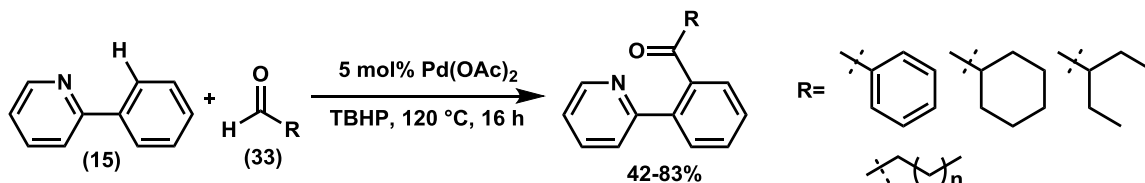


34. ábra Acetanilid orto-acilezésének mechanizmusa

Katalizátorként a palládium-acetát sói bizonyultak hatékonyak, melyet a C-H aktiválási lépésben az acetát ligandum proton-elvonó szerepével magyaráznak. Leghatékonyabb katalizátornak az elektrofil palládium-trifluoroacetát mutatkozott. Az intermedier fém-komplexek szerkezete ebben a dehidrogenatív kapcsolásban is kérdéses.

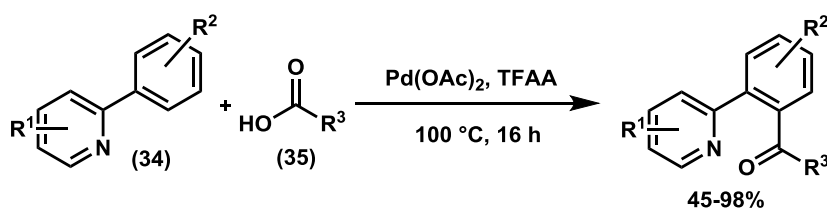
4.3.2. Acilező reaktánsok

Li⁶⁴ és társai Chenghez hasonlóan piridingyűrű irányításával végezték a kapcsolást. Az általuk alkalmazott körülmények között benzaldehid mellett alifás aldehideket is reakcióba tudtak vinni (35. ábra).



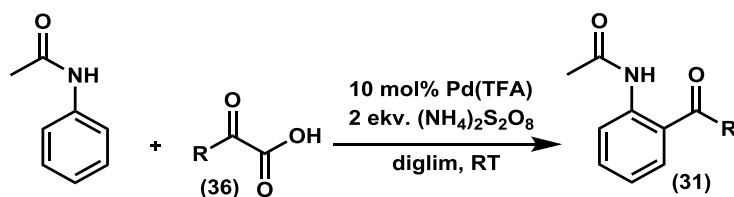
35. ábra 2-fenilpiridin acilezése alifás aldehidekkel

Fu⁶⁵ a 2-fenilpiridin származékokat (34) karbonsav szubsztrátokkal (35) acilezte orto helyzetben palládium-acetát katalizátor jelenlétében (36. ábra). A reakciót 20 ekvivalens trifluorecetsav-anhidrid segítségével végezte, mely a karbonsav szubsztráttal vegyes anhidridet képezve aktiválja azt az acilezéshez.



36. ábra 2-fenilpiridin acilezése karbonsavakkal

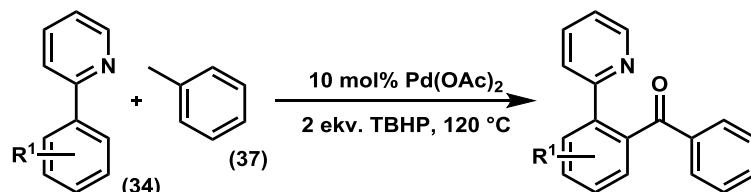
A fent említett eljárások általában magas hőmérsékleten játszódnak le (100-130 °C) és több ekvivalens oxidálószer igényelnek. A reakció jelentősége miatt fennáll a törekvés az enyhe és hatékony körülmények kidolgozására. Ge⁶⁶ keto-karbonsavakkal (36) szobahőmérsékleten állított elő 2-amino-benzofenon származékokat (31) (37. ábra).



37. ábra Acetanilid acilezése ketokarbonsavakkal szobahőmérsékleten

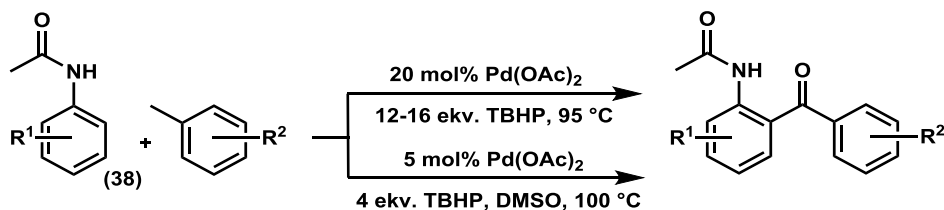
2012-ben felismerték, hogy erősen oxidatív közegben toluollal is elvégezhető a palládiumkatalizált acilezési reakció szekvenciális C-O és C-C kötés létrehozással. A benzil helyzetű C-H kötés ugyanis oxidálható gyökös reakcióban. Patel⁶⁷ és társai 2-fenilpiridin származékokból (34) és toluolból (37) 120 °C-on két ekvivalens tercbutil-hidroperoxid jelenlétében nyerték a megfelelő benzofenon származékokat (38. ábra). A több C-H

aktiválási lépést tartalmazó reakcióban azt találták, hogy a $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ katalizátor aktivitása jóval elmarad a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ mögött.



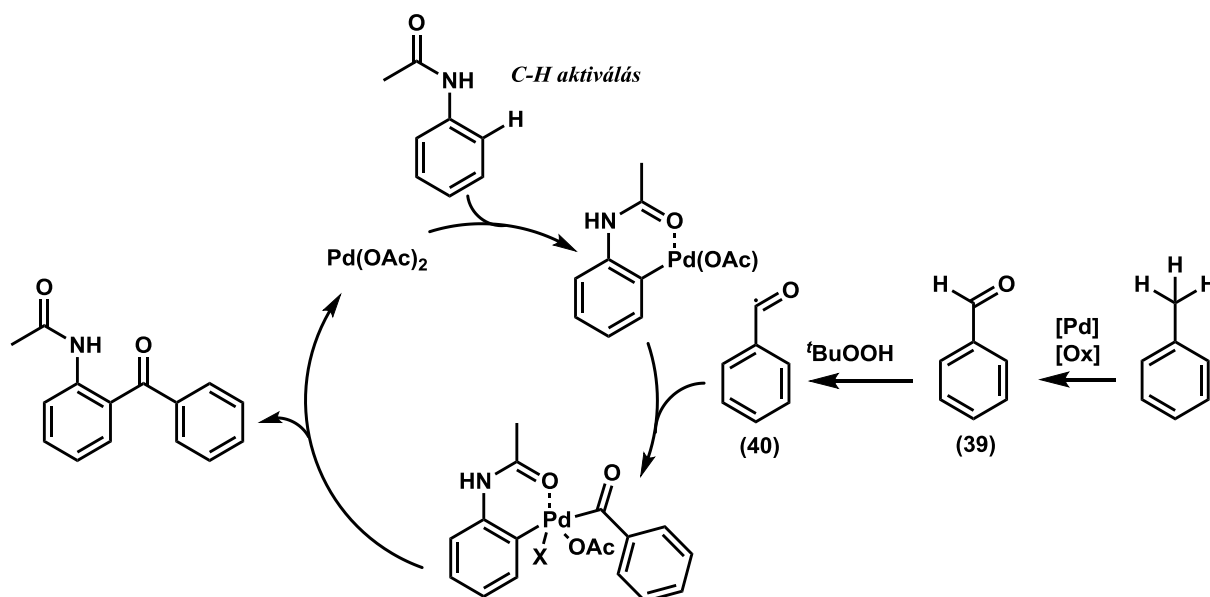
38. ábra 2-fenilpiridin acilezése toluollal

A toluolból kiinduló palládiumkatalizált átalakítások elvégezhetők acetamid védőcsoportot tartalmazó aromás vegyületeken is (39. ábra). Toluol feleslegében több mint tíz ekvivalens tercbutil-hidroperoxid mellett⁶⁸ acileztek acetanilidszármazékokat (38). Ennél a reakciónál is a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizátor bizonyult a legaktívabbnak, melyből 20 mol% szükséges volt az elfogadható termelések eléréséhez. Megvalósították a reakciót dimetil-szulfid oldószerben,⁶⁹ melyben hasonló hőmérsékleten 5 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és 4 ekvivalens TBHP elegendőnek bizonyult hasonló termelésekhez.



39. ábra Acetanilidszármazékok acilezése toluollal

Kwong⁷⁰ kísérletei alapján arra következtetett, hogy a reakció körülményei között először benzaldehid (39) képződik a toluolból, majd ezt követően a protonelvonással képződő acilgyök (40) belép a katalitikus ciklusba, így formálisan három tandem C-H aktiváláson keresztül zajlik a kémiai átalakítás (40. ábra).

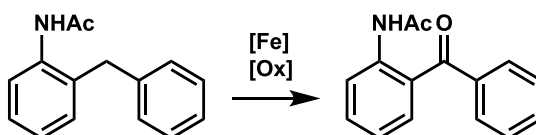


40. ábra Toluollal történő acilezés mechanizmusa

A példák alapján látható, hogy a toluol metilcsoportja palládium jelenlétében is csak meglehetősen erélyes körülmények között oxidálható.

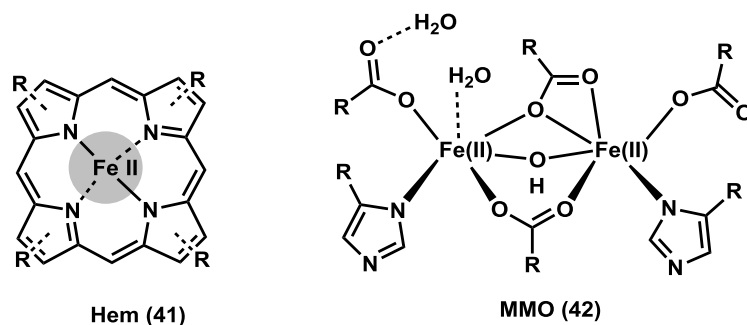
4.4. Vaskatalizált benzil helyzetű oxidáció

A benzil helyzetű átmenetifém-katalizált oxidáció nemcsak a dehidrogenatív kapcsoláshoz szükséges acilező szubsztrát in situ előállítására szolgálhat benzofenonszármazékok előállításában. A metilén csoport peroxidokkal történő vaskatalizált oxidációja régóta ismert hatékony reakció, mellyel változatos szerkezetű aromás karbonilvegyületek nyerhetők (41. ábra).



41. ábra Aminobenzofenonok előállítása benzil helyzetű oxidációval

A vas szénhidrogének oxidációs reakcióiban betöltött szerepe messzire visszanyúl a földtörténetben. Több jel arra utal, hogy a redukáló közegű Archaikumban (3800-2500 millió évvel ezelőtt) vas jelenlétében szén-hidrogének oxidációjával maradhatott az oxigénkoncentráció alacsony szinten.⁷¹ Köztudottan a citokróm-P450 enzimesaládban, mely az oxidációs metabolikus folyamatokért felelős, az aktív helyek hem centrumok (41). Nem-hem típusú metán-monooxygenáz (MMO) enzimekben (42), melyek alkánok C-H kötését aktiválják, pedig kétcentrumú oxigén híddal összekötött vas-komplexe⁷² található (42. ábra).

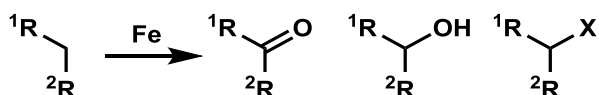


42. ábra Oxidációra képes enzimek vas centrumai

A természet mintájára kifejlesztettek oxidáló rendszereket, a vaskatalizált oxidáció azonban sokáig nem tartozott a szerves kémiai gyakorlatban rutinszerűen használt eljárások közé. A klasszikus módszerekhez képest, melyek sztöchiometrikus mennyiségű nehézfém alkalmaznak (CrO_3 , Jones reagens, PCC, Re, Co, Rh, Bi, Au, Mn)⁷³ a vaskatalízis sokkal inkább környezetbarát, enyhe reakciót tesz lehetővé. Ezért napjainkig az 1980-as években született GIF kémiában számos fejlesztés született.

4.4.1. GIF kémia

A GIF kémia alkánok vaskatalizált C-H kötés aktiválásával és oxidációjával foglalkozik (43. ábra). Szülőatyjának Derek H. R. Barton tekinthető, aki munkatársaival megalkotta az első vaskatalizált oxidációs rendszereket, melyek alkalmasnak bizonyultak szénhidrogének oxidációjára. A név a kiinduló kutatások helyszínéből, a franciaországi Gif-sur-Yvette településnévből adódik.



43. ábra GIF kémia

Eredményeit alapul véve létrehoztak és vizsgáltak számos egyéb, szénhidrogének oxidációjára alkalmas körülményt. A fejlesztések elnevezései követik a hagyományt, így születtek a GO (Gif-Orsay), GoAgg (Aggieland, Texas), GoChAgg reakciócsaládok. A napjainkig megalkotott oxidációs rendszereket foglalja össze az 1. táblázat.

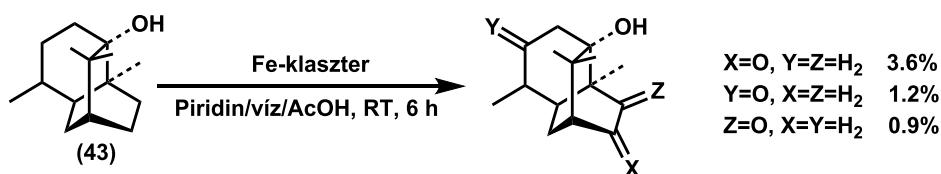
Barton az Archaikum összetételéből indult ki. A redukáló közegben ugyanis jelen voltak szulfidok, szénhidrogének, elemi vas és léteztek oxigént előállító mikroorganizmusok. A kutatások szerint az akkori atmoszféra úgy maradhatott redukáló, hogy az oxigén a szénhidrogénekre került oxidációs folyamatban. A reakció modellezésére alkották meg a GIF^{I} és GIF^{II} rendszereket, melyben adamantán oxidációját tanulmányozták⁷⁴ oxigén atmoszférában sztöchiometrikus mennyiségű vas és szulfidforrás jelenlétében savas közegben (1., 2. sor).

	<i>Ox. Rendszer</i>	<i>Katalizátor</i>	<i>Oxidálószer</i>	<i>Elektronforrás</i>	<i>Oldószer</i>
1	Gif ^I	-	O ₂	Fe ⁰ /Na ₂ S	py/AcOH (10:1v/v)
2	Gif ^{II}	-	O ₂	Fe ⁰ /H ₂ S	py/AcOH/H ₂ O (6.6%)
3	Gif ^{III}	-	O ₂	Fe ⁰	py/AcOH/H ₂ O (6.6%)
4	Gif ^{IV}	Fe ^{II/III}	O ₂	Zn	py/AcOH/H ₂ O (6.6%)
5	GO	Fe ^{II/III}	O ₂	Hg katód	py/CF ₃ COOH
6	GoAgg ^I	Fe ^{II}	KO ₂		py/AcOH
7	GoAgg ^{II}	Fe ^{III}	H ₂ O ₂ (30%)		py/AcOH
8	GoAgg ^{III}	Fe ^{III} /PA (1:3)	H ₂ O ₂ (30%)		py/AcOH
9	GoChAgg ^I	Cu ^{II}	H ₂ O ₂ (30%)		py/AcOH
10	GoChAgg ^{II}	-	O ₂	Cu ⁰	py/AcOH
11	GoAgg ^{IV}	Fe ^{III}	t-BuOOH (90%)		py/AcOH, 60 °C
12	GoAgg ^V	Fe ^{III} /PA (1:3)	t-BuOOH (90%)		py/AcOH, 60 °C

1. táblázat

Később megállapították, hogy a szulfidforrásoknak nincs szerepe az oxidációban⁷⁵ (3. sor). Vasra nézve katalitikussá tették a folyamatot cink redukálószer jelenlétében⁷⁶ (4. sor) illetve elektrokémiai redukcióval⁷⁷ (5. sor).

A Gif^{IV} rendszer hozott először preparatív jelentőséget is, a körülmények között pacsuli-alkoholból (43) előállítottak és izoláltak három izomer oxovegyületet⁷⁸ (44. ábra). Bár a kitermelések alacsonynak mutatkoztak, az oxidáció szelektív volt a három CH₂ részletre és egy lépésben nyerték a ketonokat.



44. ábra Pacsuli alkohol oxidációja Gif^{IV} körülmények között

A GoAgg családban⁷⁹ az oxigént peroxidok vaskatalizált bontásával nyerték (6.-8. sor), és megállapították, hogy a réz is katalizálja a reakciót⁸⁰ (9.-10. sor). A GoAgg^{III} rendszerben pikolinsav (PA) ligandum mellett kiemelkedő aktivitást tapasztaltak.⁸¹ A gyakorlati

alkalmazhatóságban a TBHP oxidálószer hozott áttörést (11-12.sor). Ezekből a rendszerekből kiindulva nyert a vas katalízis preparatív jelentőséget a benzil helyzetű oxidációs reakciókban.

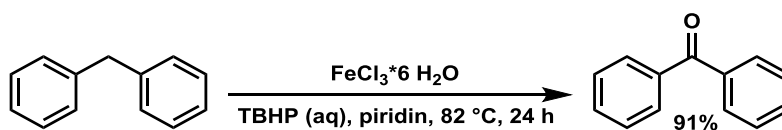
4.4.2. Benzil helyzetű oxidáció

GoAgg^{IV} és GoAgg^V körülmények között aromás szubsztrátok vizsgálatakor benzil helyzetű szelektivitást⁸² tapasztaltak a C-H funkcionálizálásban. Ezt felhasználva Tamrakar⁸³ és munkatársai több aromás és olefin szubsztrátból előállította a megfelelő karbonilvegyületeket jó kitermeléssel GoAgg^V rendszer alkalmazásával (**45. ábra**).



45. ábra Benzil helyzetű oxidáció GoAgg^V körülmények között

Bolm⁸⁴ és munkatársai pikolinsav nélkül emelt hőmérsékleten végezte el a benzil helyzetű metilén csoport oxidációját piridin oldószerben (**46. ábra**).



46. ábra Benzil helyzetű oxidáció pikolinsav nélkül

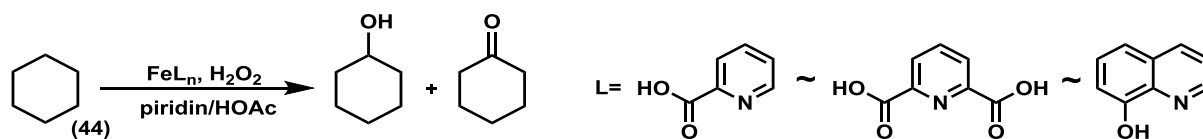
A vas katalizátorral komplexet képző N-heterociklus ligandumok tulajdonságai meghatározóak az oxidációs reakcióban mind a sebességre mind a szelektivitásra nézve, a vas-komplexek vizsgálata ezért hasznos információt nyújt a reakció fejlesztésénél.

4.4.3. Vas-komplexek a CH₂ oxidációs reakciókban

A természetben az oxigén aktiválásért és átviteléért felelős katalizátorok a már említett citokróm P-450 családba tartozó enzimek (**42. ábra**). Ezen metalloenzimek vascentrumának kémiai környezetének mintájára előállítottak számos vas-komplexet, melyek katalizátorként működnek szerves kémiai oxidációs reakciókban.⁸⁵

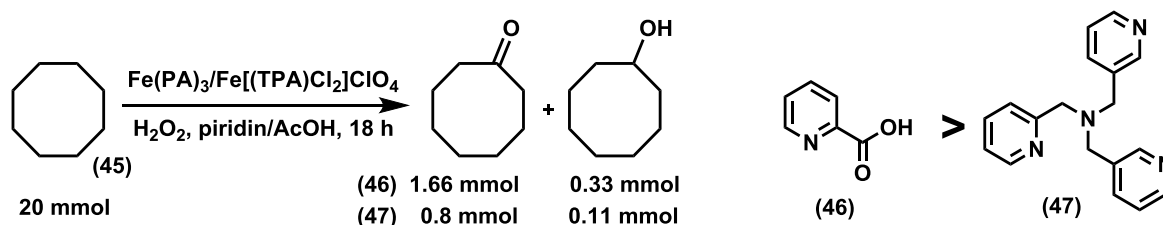
A nem-hem metalloenzimek, mint MMO sémájára alkalmazott N-heterociklus ligandumok - főként piridin-karbonsavak - kedvező hatásúnak bizonyultak a GIF kémiában. A GoAgg^{III} rendszerben alkalmazott pikolinsav kiemelkedő hatású, különböző pikolinsav-származékok összevetésével megállapították, hogy az oxidáció jelentősen függ a vas melletti ligandum tulajdonságaitól.⁸¹

Ciklohexán (44) oxidációjában összehasonlítva a vas különböző pikolinát, 2,6-dikarboxil-piridin és kinolin komplexét⁸⁶ a reaktivitások csak az oxidált termékek arányaiban tértek el (47. ábra).



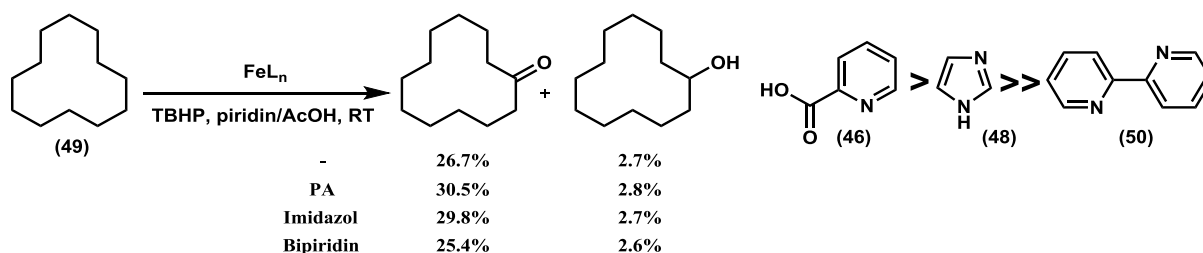
47. ábra N heterociklus karbonsav ligandumok aktivitása ciklohexán oxidációjában

Ciklooktán (45) GIF C-H funkcionalizálásában⁸⁷ összevetve a pikolinsavat (46) és tris-(2-piridilmetil)-amin ligandumot (47) azt találták, hogy az utóbbi esetén kevesebb az összkonverzió, láthatóan a karboxilcsoport jelenléte kedvező a reakcióban (48. ábra).



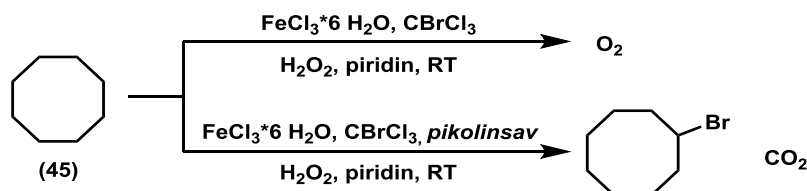
48. ábra N-heterociklus ligandumok összehasonlítása ciklooktán oxidációjában

GoAgg^{IV} körülmények között az imidazol ligandum (48) a pikolinsavnál (PA) valamivel kisebb mértékben, de szintén gyorsítja a piridinhez képest a ciklododekán (49) oxidációját, míg a bipyridil ligandum (50) egyáltalán nem⁸⁸ (49. ábra).



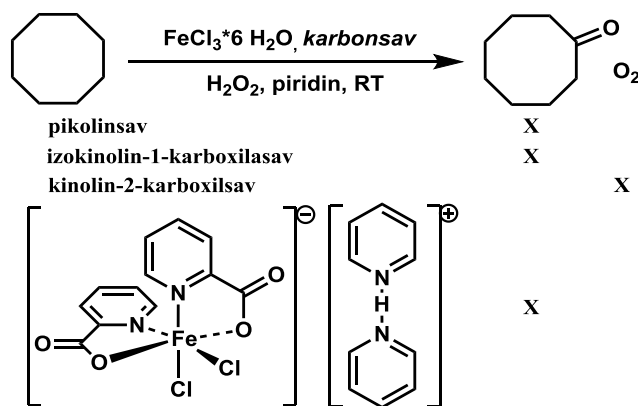
49. ábra N-heterociklus ligandumok összehasonlítása ciklododekán oxidációjában

A vas-komplexek szerkezete befolyásolja a peroxidok bomlását és hasznosulását, mely meghatározza az oxidáció sebességét és szelektivitását. Barton és munkatársai⁸⁹ ciklooktán (45) GIF körülmények közötti halogénezési reakciójában tanulmányozta, hogy hogyan függ a szénhidrogének C-H kötésének aktiválása a pikolinsav jelenlététől (50. ábra).



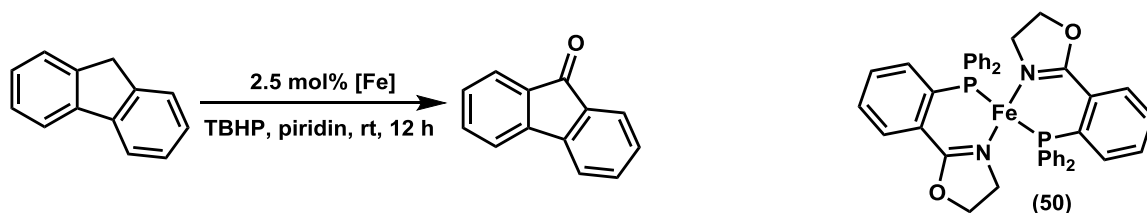
50. ábra Pikolinsav hatása a GIF halogénezési reakcióra

Pikolinsav nélkül a peroxid bomlásából származó oxigéngáz fejlődött csak (Haber-Weiss reakció), míg ligandum jelenlétében olyan aktív speciesz képződött, mely képes a C-H kötést bontani. A jelenséget többféle ligandumon ciklooktán oxidációjában vizsgálva azt találták, hogy a kelátképző ligandumok jelenlétében történik oxidáció, kinolin-2-karboxilsav esetén viszont szintén csak oxigén gázfejlődés tapasztalható (51. ábra).



51. ábra Ligandumok hatása ciklooktán vaskatalizált oxidációjára

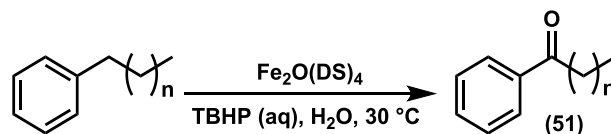
Benzil helyzetű oxidációban is hasonló hatás fedezhető fel a már korábban említett két példa alapján. Míg Bolm 80 °C-on végezte az átalakítást (46. ábra), Tamrakar pikolinsav mellett szobahőmérsékleten oxidált hasonló aromás vegyületeket (45. ábra). Bauer⁹⁰ előállította a vas foszfinooxazol komplexét (50), mellyel elektrondús benzil helyzetű szén-atomot oxidált szintén szobahőmérsékleten (52. ábra).



52. ábra Fluorén oxidációja vas-foszfinooxazol komplex jelenlétében

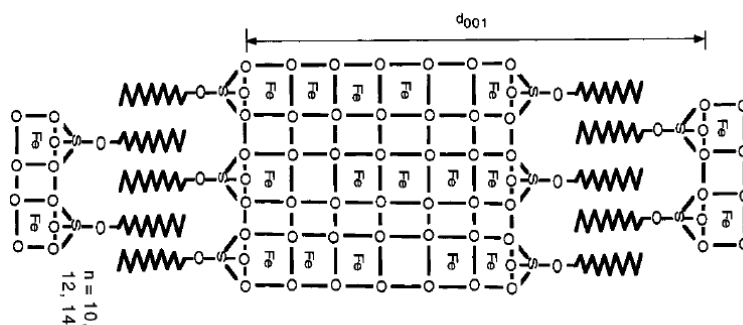
Kobayashi és társa 2008-ban publikálta a vaskatalizált benzil helyzetű oxidáció vizes közegű változatát.⁹¹ Ebben katalizátorként egy vas nátrium-dodecil-szulfát komplexet

alkalmazott, és szobahőmérsékleten illetve 30 °C-on előállított nyílt szénláncot és alifás gyűrűt tartalmazó aromás karbonilvegyületeket **(51)** (**53. ábra**).



53. ábra Vizes közegű oxidáció Fe-SDS komplex katalizátorral

A vas nátrium-alkil-szulfátokkal vizes közegben képzett komplexekinek szerkezetét részletesen tanulmányozta Hendrickson és csoportja (**54. ábra**). Különbféle vas és detergens sókból kiindulva a körülményeket megfelelően megválasztva előállítottak különböző oxidációs állapotú vascentrumokat tartalmazó változatos szerkezetű kompozitokat. Az ábrán látható összetételű változó számú egységből álló lamelláris komplexeket FeCl_3 és $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ vasforrásból tenzidek jelenlétében szobahőmérsékleten kevertetéssel állították elő. Ezekben a komplexekben a tenzid szénláncai összefésülve találhatóak kissé hajlottan, a szénláncosszától függően a rétegek távolsága 20-30 Å közötti.



54. ábra Fe-SDS komplexek egy lehetséges szerkezete

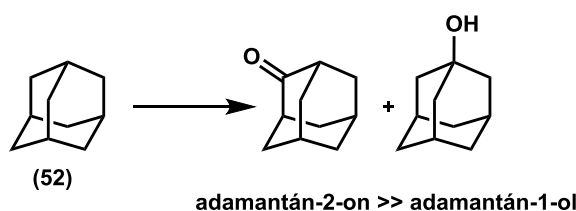
A katalízis során a vas oxidációs állapotait, az oxigén átvitelét végző specieszeket, intermediereket kimerítően tanulmányozták, a mechanizmusra vonatkozó kutatások szerteágazóak.⁹² A szénhidrogének oxidációjának (*1. táblázat*) vizsgálata során ellentmondásos eredmények születtek, melyekből nem sikerült leírni egy általános érvényű mechanizmust. Legfőképpen az képezte vita tárgyát, hogy a reakció gyök intermediereken keresztül zajlik-e. A sejtekben zajló Haber–Weiss reakció mintájára hidroxil és alkil gyökökön át zajló mechanizmussal szemben felvetettek vas-szén kötést tartalmazó intermediereken keresztül végbemenő reakcióutakat. Abban az egy dologban egyetértés született, hogy a mechanizmus nagyban függ az oxidálószer minőségétől; az oxigéngáz, hidrogén-peroxid és TBHP által előidézett reakciók nem tárgyalhatók együtt ilyen szempontból.⁹³ Ennek következményeként

a GIF kémiáról leválasztották a TBHP indukált reakciókat. A következő fejezetekben az oxidációk mechanizmusának fő jellegzetességeiről, a született elméletekről lesz szó.

4.4.4. Vaskatalizált H_2O_2 oxidáció – Barton féle MMO mechanizmus

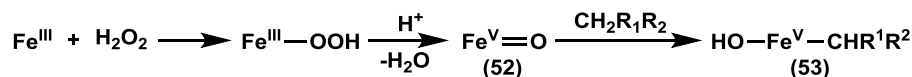
A H_2O_2 -t alkalmazó rendszereket behatóan tanulmányozta Barton és munkatársai. Munkájuk során több érdekességet tapasztaltak a reakciókkal kapcsolatban. A legszembetűnőbb különlegessége a folyamatnak, hogy a metilén csoportnál sokkal könnyebben oxidálható kénforrások (GIF I-II) és hozzáadott alkoholok, éterek valamint bifenil jelenlétében is a szénhidrogének oxidációja a kedvezményezett (GoAgg II-III). A szelektivitás oka Barton elmélete szerint⁹⁴ az lehet, hogy az oxidációt végző vas speciesz a szénhidrogénhez kapcsolódva válik csak aktívvá mely valószínűsíti, hogy nem gyök specieszről van szó.

H_2O_2 és Fe(III) katalizátor jelenlétében további vizsgálatok során alkil gyökök jelenlétére utaló jeleket sem tapasztaltak. Az adamantán (52) oxidációjában⁷⁴ a szekunder és tercier helyzetben funkcionáliszt termékek aránya nem adta vissza a gyökös reakciókban tapasztalható tercier szelektivitást (55. ábra).



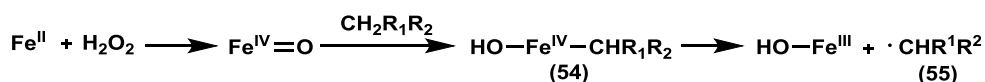
55. ábra GIF oxidáció szelektivitása adamantán reakciójában H_2O_2 mellett

Halogénforrás jelenlétében nem képződött alkil-halogenid, gyökfogókkal nem történt származékképzés.⁹⁵ Trifenil-foszfín hozzáadására viszont megjelent a termékelegyen az alkil-halogenid, Fe(II) katalizátort alkalmazva pedig főtermék. Az eredmények alapján eltérő mechanizmust javasoltak Fe(III) (56. ábra) és Fe(II) (57. ábra) katalizátor esetén.



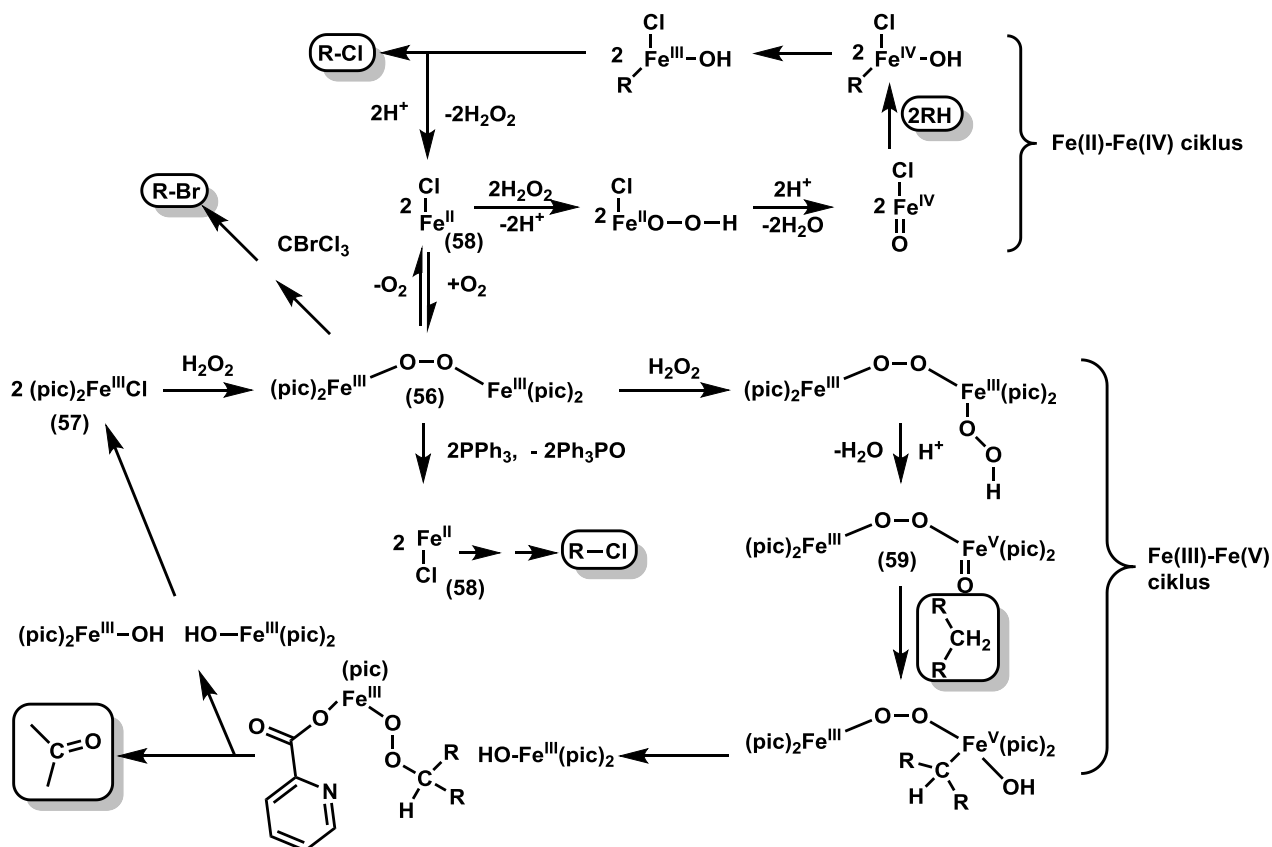
56. ábra C-H kötés aktiválás Fe(III) katalizátor esetén

A vas(III)-ból hidrogén peroxid hatására egy +5 oxidációs állapotú speciesz⁹⁶ képződik (52), mely beékelődik a metilén C-H kötésébe, és vas-szén kötést tartalmazó intermedier keletkezik (53). E mechanizmus szerint nem keletkeznek szabad alkil és hidroxil gyökök, a C-H kötések a vas koordinációs szférájában szakadnak.



57. ábra C-H kötés aktiválás Fe(II) katalizátor esetén

Vas(II) ionok jelenlétében a +4 oxidációs állapotú vasat tartalmazó intermedier (54) homolitikusan hasadva alkil gyököt képez (55), mely halogénnel, piridinnel vagy egyéb gyökfogóval kapcsolódhat. A GIF körülmények közötti Barton által megállapított lehetséges C-H funkcionálizálási reakciókat foglalja össze az 58. ábra.⁹⁷

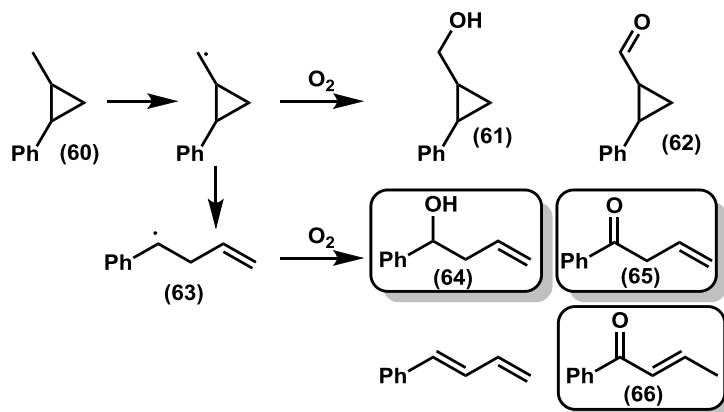


58. ábra Barton fñle GIF-H₂O₂ kñmia mechanizmusa

A szerzñk a katalizátor aktív formájának a MMO szerkezetéhez hasonlóan két oxigénhíddal kapcsolt vascentrumot valószínűsítettek (56), mely a 57 pikolinát komplexből keletkezik hidrogén-peroxid jelenlétében. Redukálószerrek hatására illetve a +3 állapotú vas dimer szétesésével képzñdhetnek vas(II)-komplexek (58) melyek beindítják a Fe(II)-Fe(IV) ciklust, a folyamat azonban reverzibilis oxigén-gáz jelenlétében. A Fe(III) dimer (56) további peroxid hatására Fe(V) (59) dimerré alakul, melyre addíciónálódik a szubsztrát és megtörténik az oxigénátvitel a vas koordinációs szférájában. Feltételezésük szerint a $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$ szpeciesz kialakulását elősegíti egy másik vascentrum jelenléte.

4.4.5. Vaskatalizált gyökös mechanizmusú oxidáció H₂O₂ jelenlétében

Newcomb⁹⁸ (2-metil-ciklopropil)-benzol szubsztrátot (**60**) választott alkil gyökök képződésének igazolására. A ciklopropán gyűrű ugyanis gyök intermedier esetén gyors reakcióban felnyílik (**63**), így az oxidáció során nyílt láncú izomerek jelenhetnek meg a termékelegyben (**59. ábra**).



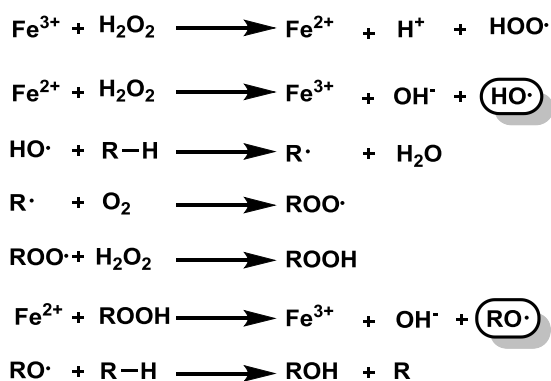
59. ábra (2-metil-ciklopropil)-benzol oxidációja H₂O₂ mellett

A H₂O₂ alapú GoAgg^{III} és a TBHP alapú GoAgg^V rendszerek esetén egyaránt tapasztaltak gyűrűfelnyílást (**2. táblázat**). A GoAgg^{III} körülmények között nyílt láncú alkohol és keton termékek keletkeztek, GoAgg^V körülmények között pedig kizárólag a nyílt láncú keton.

2. táblázat (2-metil-ciklopropil) benzol oxidációjában megjelenő termékek

Körülmények	61	62	64	65+66
GoAgg ^{III}	0	0	x	x
GoAgg ^V	0	0	0	x

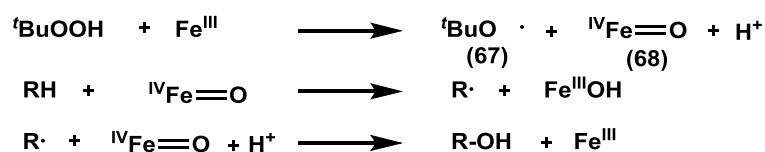
A gyökös reakcióutat megkérdőjelező tapasztalatokat részletesen tanulmányozta Perkins.⁹⁹ Munkájában megmutatta, hogy az oxidációs reakciók szelektivitása gyökök közreműködésekor is megvalósulhat. Vizsgálatai során megállapította, hogy a H₂O₂-vel elvégzett reakciókban nem zárható ki hogy az oxidáció hidroxil és alkil gyökök képződésével járó fenton mechanizmust követve játszódik le (**60. ábra**).



60. ábra GIF-H₂O₂ reakció Fenton mechanizmusa

4.4.6. Vaskatalizált TBHP oxidáció mechanizmusa

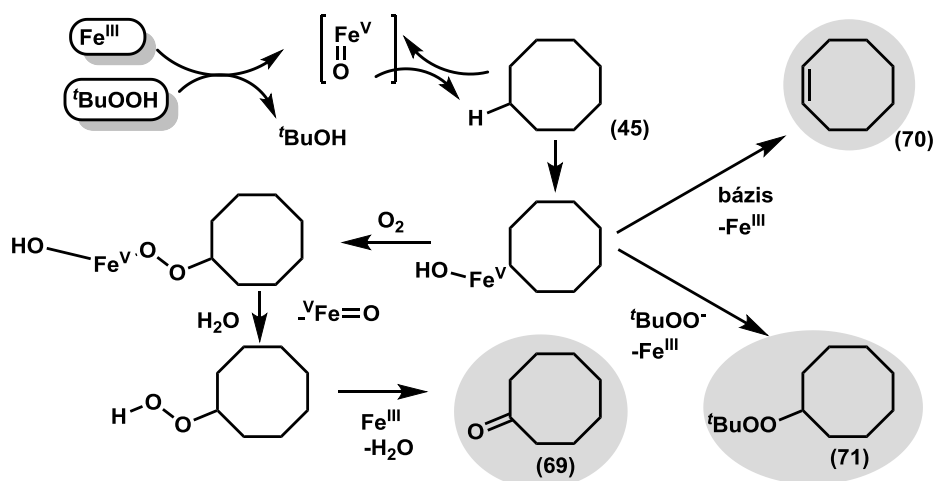
GoAgg^{IV} és GoAgg^V rendszerek mechanizmusa a GIF kémiához képest egységesebb. A folyamatok vizsgálata során kapott eredmények egybehangzóan a gyökös mechanizmust támasztják alá. Minisci¹⁰⁰ részletesen tanulmányozta különböző szubsztrátok viselkedését TBHP és Fe(III) jelenlétében elvégzett oxidáció során. Több reakcióban bizonyította alkil és peroxid gyökök képződését (61. ábra).



61. ábra TBHP általi oxidáció mechanizmusa

JavaSlata szerint a folyamat lényege, hogy a tercbutil-hidroperoxid a vas(III)-katalizátor hatására bomlik. A bomlás során terc-butoxi gyök (67) és egy ismeretlen szerkezetű oxigéntartalmú +4 oxidációs állapotú vas-komplex (68) keletkezik, mely a szubsztrátból hidrid gyököt von el. A képződő alkilgyök egy újabb vas(IV)-kompleksszel ütközve oxovegyületté alakul.

A TBHP-ből vas(III)-katalizátor hatására oxigéngáz is fejlődik a telített szénhidrogének aktiválása mellett. Az oxigéngáz képződését és szerepét Barton¹⁰¹ ciklootán oxidációjában tanulmányozta (62. ábra).



62. ábra Barton mechanizmusjavaslata TBHP általi oxidációra

Vizsgálta az oxigénfejlődést és visszanyelődést különböző körülmények között és kísérleteiből arra következtetett, hogy az oxigéngáz egy része a ciklooktánból (45) képződő ketonban (69) hasznosul. A termékelegyben megjelent a ciklooktén (70) és a tercbutilhidroperoxiddal képzett vegyes peroxid (71) is.

A vaskatalizált oxidációs reakciók mechanizmusa a tárgyalt példákból láthatóan összetett, többféle párhuzamos reakciót lehetséges. Ennek ellenére a körülmények megfelelő megválasztásával magas szelektivitások érhetők el alkánok és benzil-helyzetű metilén csoport oxidációjában. A módszerben különösen kedvező, hogy általában alacsony vagy szobahőmérsékleten kivitelezhetők a reakciók környezetbarát, olcsó fémkatalizátort alkalmazva.

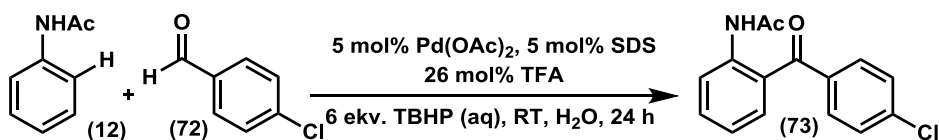
5. Saját eredmények

5.1. Acetamidok palládiumkatalizált orto helyzetű acilezése

Az irodalmi bevezetésben tárgyalt irányított dehidrogenatív acilezési reakciók általában magas hőmérsékleten szerves oldószerben zajlanak. A reakciótípus aktualitása, és az előállítható benzofenon származékok jelentősége miatt fontosnak éreztük a reakció enyhe körülmények közötti kivitelezését. Célul a reakció vizes közegű megvalósítását tűztük ki alacsony hőmérsékleten olyan eljárást fejlesztve, amelynek segítségével, változatos struktúrával rendelkező diaril ketonok állíthatók elő. Reakciómechanizmusra irányuló kutatásokat is terveztünk megvalósítani a C-H aktiválási lépés vizsgálatával illetve a képződő palládium-komplexek azonosításával.

5.1.1. Reakciókörülmények optimalálása vizes közegben

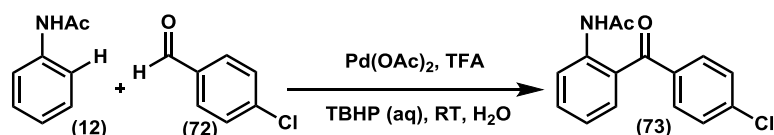
A palládiumkatalizált acilezési reakciókban leggyakrabban a TBHP vizes oldatát alkalmazzák oxidálószerként. Kutatásaink alapját az a feltételezés adta, hogy a víz jelenléte nem zavarja a reakciót, így alkalmas lehet oldószerként. Hipotézisünket acetanilid (**12**) és 4-klór-benzaldehyd (**72**) reakciójában teszteltük 6 ekvivalens TBHP jelenlétében. A reakcióban a 4.3 fejezetben tárgyalt példák alapján $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ katalizátort alkalmaztunk, melyet in situ állítottunk elő a reakcióelegyben $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ és TFA segítségével. A vizes közeget micelláris katalízissal terveztük aktiválni SDS detergens felhasználásával. Az általunk választott körülmények között a reakció teljes konverzióval lezajlott 24 óra alatt szobahőmérsékleten (**63. ábra**).



63. ábra Acetanilid orto-acilezése vizes közegben

Elvégeztük az optimalálást az alkalmazott reaktánsok mennyiségére (3. táblázat). A katalizátor töltet változtatása volt a legnagyobb hatással a konverzióra, 5 mol%-ról csökkentve jelentősen lassult a reakció. Két óra alatt 5 mol% katalizátor mellett 80% (4. sor), míg 2 mol% mellett 57% (3. sor), 1 mol% mellett pedig 36% (2. sor) konverziót értünk el. 2 ekvivalens TBHP és 1.5 ekvivalens aldehid elégségesnek bizonyult a megfelelő reakciósebesség eléréséhez (5-10 sor), 2 illetve 3.5 óra alatt 92%-os konverziót mértünk. SDS

nélkül 94%-ról 55%-ra csökkent a konverzió két óra után (11,13 sor), míg 15%-ra növelve a mennyiségét nem tapasztaltunk konverzióemelkedést (12 sor). A TFA hasonló tendenciát mutatott, nélküle drasztikusan lassult a reakció (94%-ról 18%-ra), 13 mol% TFA mennyiség felett azonban nem tapasztaltunk konverzió növekedést 3.5 óra után (14-16 sor). A detergens és a sav megválasztásának hatását később részletesebben is megvizsgáltuk, ezeket az eredményeket a következő két fejezetben ismertetem.



	<i>SDS/ mol%</i>	<i>Pd(OAc)₂/ mol%</i>	<i>TFA / mol%</i>	<i>TBHP/ekv</i>	<i>aldehid/ equiv</i>	<i>t/ h</i>	<i>Konv.</i>
1	5	0	13	6	1.5	2	0%
2	5	1	13	6	1.5	2	36%
3	5	2	13	6	1.5	2	57%
4	5	5	13	6	1.5	2	80%
5	5	5	13	6	1.5	2	84%
6	5	5	13	4	1.5	2	90%
7	5	5	13	2	1.5	2	92%
8	5	5	13	6	2	3.5	92%
9	5	5	13	6	1.5	3.5	92%
10	5	5	13	6	1.2	3.5	59%
11	10	5	13	6	2	3.5	94%
12	15	5	13	6	2	3.5	93%
13	0	5	13	6	1.5	3.5	55%
14	5	5	13	6	2	3.5	94%
15	5	5	0	6	2	3.5	18%
16	5	5	26	6	2	3.5	95%

3. táblázat Optimálás a reagensek mennyiségére

Az optimált reakciókörülményeinket teszteltük szerves közegű reakciókban több poláris, apoláris oldószerben Pd(TFA)₂ katalizátort és a TBHP dekanos oldatát alkalmazva. Modellvegyületnek ismét az acetanilidet (**12**) választottuk, melyet benzaldehiddel (**74**) acileztünk *N*-(2-benzoilfenil)-acetamiddá (**75**). Szobahőmérsékleten nem történt átalakulás három óra alatt dimetil-szulfoxid (DMSO), dimetil-formamid (DMF), metanol (MeOH), acetonitril (MeCN) esetén (1-4. sor). Terc-butanolban (*t*BuOH), kloroformban (CHCl₃), toluolban és diklór-metánban (DCM) 20-30% körüli konverzióértékeket kaptunk (4. táblázat).



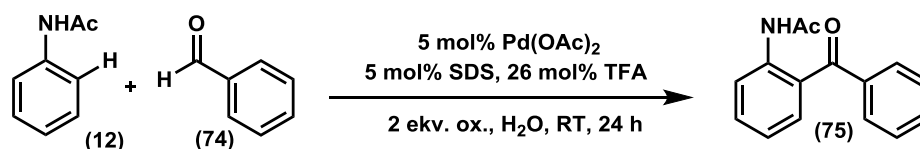
4. táblázat Az optimált reakciókörülmények aktivitása szerves közegben

	Oldószer	Konverzió/ %
1	DMSO	0
2	DMF	0
3	MeOH	0
4	MeCN	0
5	<i>t</i> BuOH	17
6	CHCl ₃	22
7	toluol	24
8	DCM	30

5. táblázat Az optimált reakciókörülmények aktivitása szerves közegben

Kísérleteink alapján a savas vizes közeg felületaktív anyag jelenlétében kiemelkedő gyorsító hatást fejt ki a palládiumkatalizált acilezési reakcióra a szerves közeghez képest. A hatás adódhat a korábban tárgyalt micelláris katalízis révén és a sav jelenlétéből is. A kérdés eldöntésére irányuló további vizsgálatainkat szintén a következő két fejezetben tárgyalom.

Kísérleteket végeztünk az átalakításban alkalmazható oxidálószer felderítésére (**Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**). A kipróbált peroxidok hatékonysága nem érte el a tercbutil-hidroperoxidét. A szerves peroxidok egyáltalán nem eredményeztek terméket 24 óra alatt acetanilid (**12**) és benzaldehid (**74**) kapcsolásában (1-5. sor). Szerves peroxidok közül kumil-hidroperoxid alkalmazása mellett értünk el jó konverziót (7. sor), de ez is elmaradt a TBHP-hoz képest.



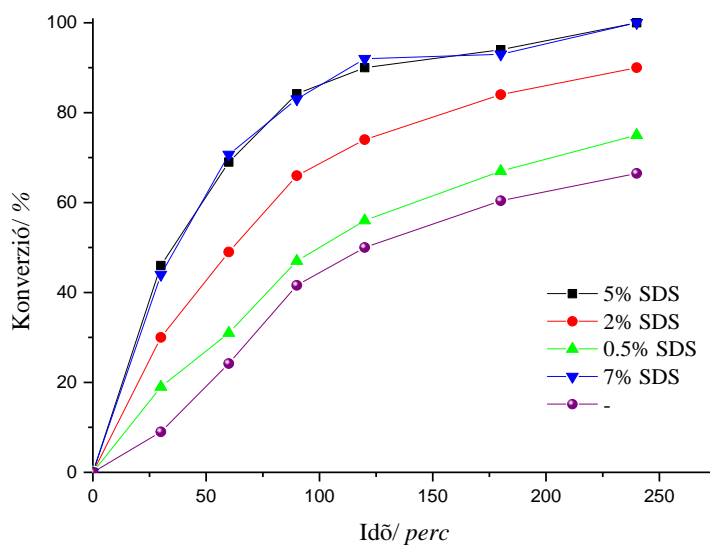
	<i>Oxidálószer</i>	<i>Konv./%</i>
1	KHSO ₄	0
2	K ₂ S ₂ O ₈	0
3	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	0
4	V ₂ O ₅	0
5	H ₂ O ₂	0
6	<i>Tercbutil-peroxid</i>	0
7	<i>Kumil-hidroperoxid</i>	78

6. táblázat Konverzió különböző peroxidok esetén

5.1.2. Felületaktív anyag szerepe a reakcióban

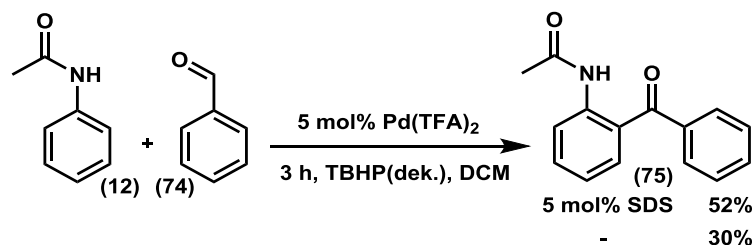
Kezdeti kísérleteinkből megmutatkozott, hogy már katalitikus mennyiségű SDS is jelentős hatást vált ki a reakciósebességre a tiszta vízhez képest, a hatás azonban nem lineáris az SDS mennyiséggel. A jelenség vizsgálatára követtük a konverzió időbeli változását különböző mennyiségű SDS jelenlétében kivitelezett kapcsolási reakciókban (**64. ábra**).





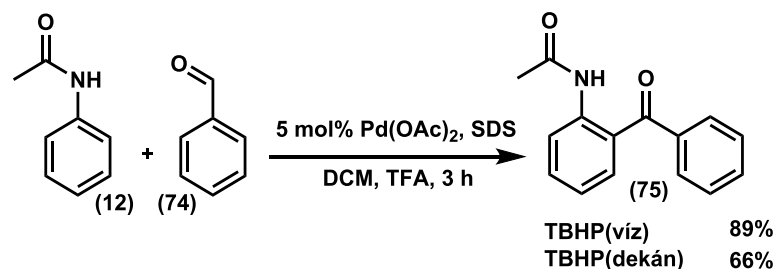
64. ábra SDS mennyiség hatása a reakciósebességre

Az ábrán látható görbék alapján az optimális és elegendő SDS mennyiség megegyezik a katalizátoréval (5 mol% SDS). Ennél több tenzidet alkalmazva (7 mol%) nem növekszik a reakciósebesség, ami a katalizátor és SDS közötti specifikus kölcsönhatásra enged következtetni. Ennek további tanulmányozására megvizsgáltuk, hogy az SDS szerves közegben befolyásolja-e a reakciósebességet (65. ábra).



65. ábra SDS hatása szerves közegben

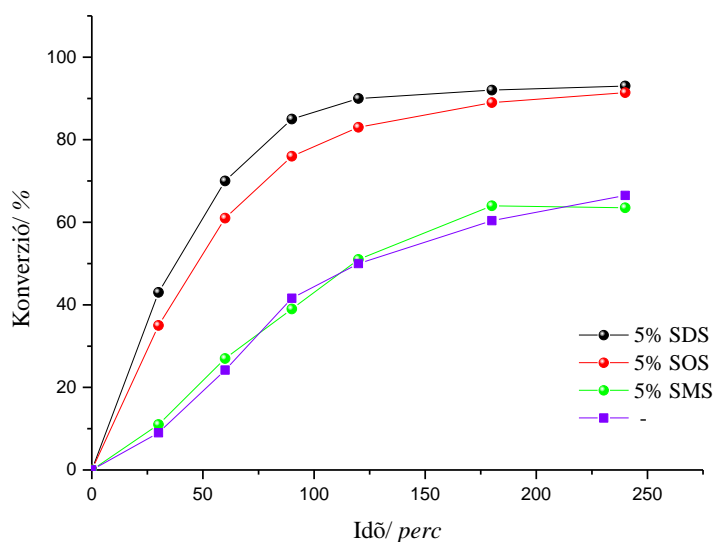
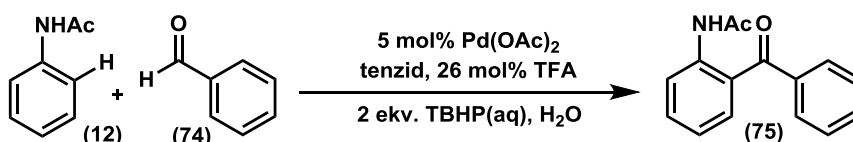
DCM-ben a katalizátorral azonos mennyiségű SDS jelenlétében 3 óra után 52% konverziót mértünk, míg az SDS nélküli reakció szintén három óra alatt 30% konverziót ért el. Kísérletünkéből egyértelműen látszik, hogy az SDS a katalizátorral kölcsönhatva aktiváló hatást fejt ki a palládiumkatalizált kapcsolásra. A kölcsönhatás azonban nem zárja ki a micelláris hatás érvényesülését vele párhuzamosan a reakcióban. Ezért a reakciót kivitelezteük oldószer nélkül homogén szerves és heterogén vizes rendszerben SDS jelenlétében (66. ábra).



66. ábra Homogén szerves és heterogén vizes rendszer összehasonlítása SDS jelenlétében

Vizes peroxid jelenlétében heterogén reakcióelegy esetén jóval magasabb (89%) konverziót mértünk, mint a homogén dekános peroxid alkalmazása esetén (66%). Ennél a kísérletnél is figyelembe kell venni azonban az elegyek eltérő savasságát.

A tenzidhatás további tanulmányozására az alkalmazott tenzid apoláris láncának befolyását vizsgáltuk a reakcióban. Követtük acetanilid (12) és benzaldehyd (74) reakciójának időbeni lefutását különböző hosszúságú szénláncú tenzidek jelenlétében (67. ábra).

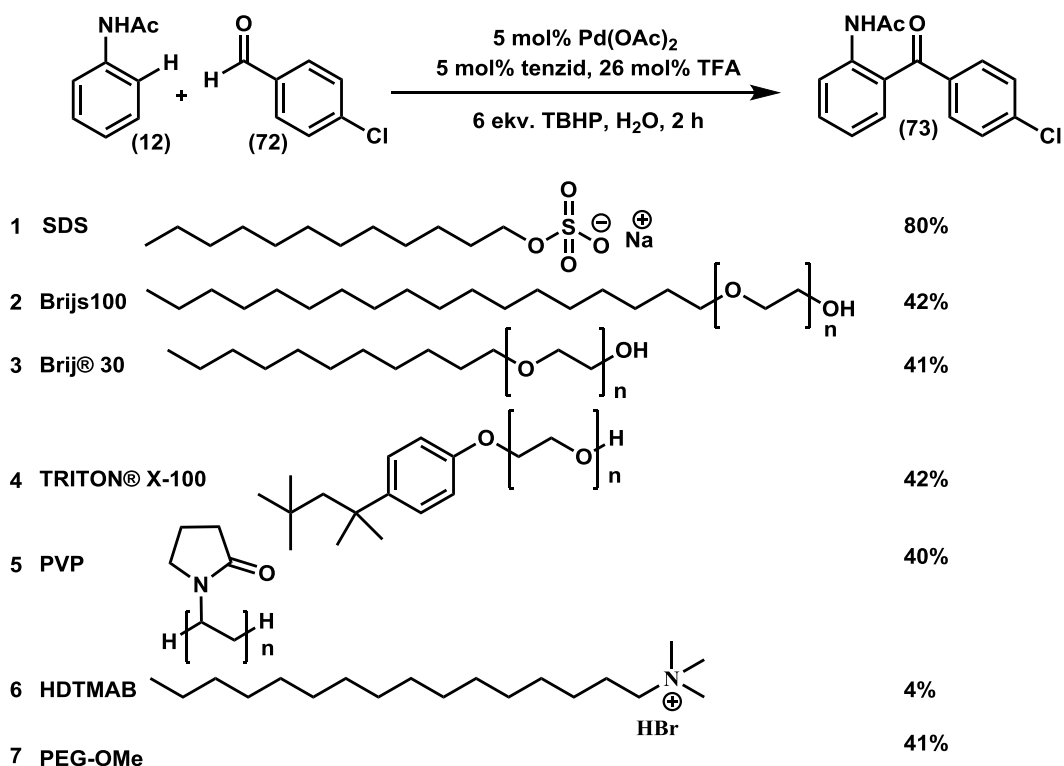


67. ábra Tenzid szénlánc hosszának hatása a reakciósebességre

Oktil-szulfát esetén a reakció a dodecil-szulfáthoz hasonló lefutású volt, a kezdeti órákban kicsivel lassabbnak bizonyult. Metil-szulfát esetén a reakciósebesség egybevágott a tiszta vizes reakcióéval, nem nyilvánult meg a tenzid aktivizáló hatása. A tenzid apoláris részének mérete tehát hozzájárul a hatékonyságához, egy bizonyos mérettartományban

azonban nem érzékeny a reakció a változtatásra, ami alátámasztja a tenzid fázistranszfer szerepét.

A felületaktív anyag funkciójának felderítésére vizsgáltuk annak poláris funkció csoportjának hatását is. Kipróbáltunk több típusú tenzidet a katalízisben (68. ábra). Nem-ionos tenzidek (2-5 sor) nem voltak hatékonyak az anionos SDS-hez képest (1. sor), a kationos trimetilammóniumsó (6. sor) pedig inhibíciós hatást gyakorolt a reakcióra.



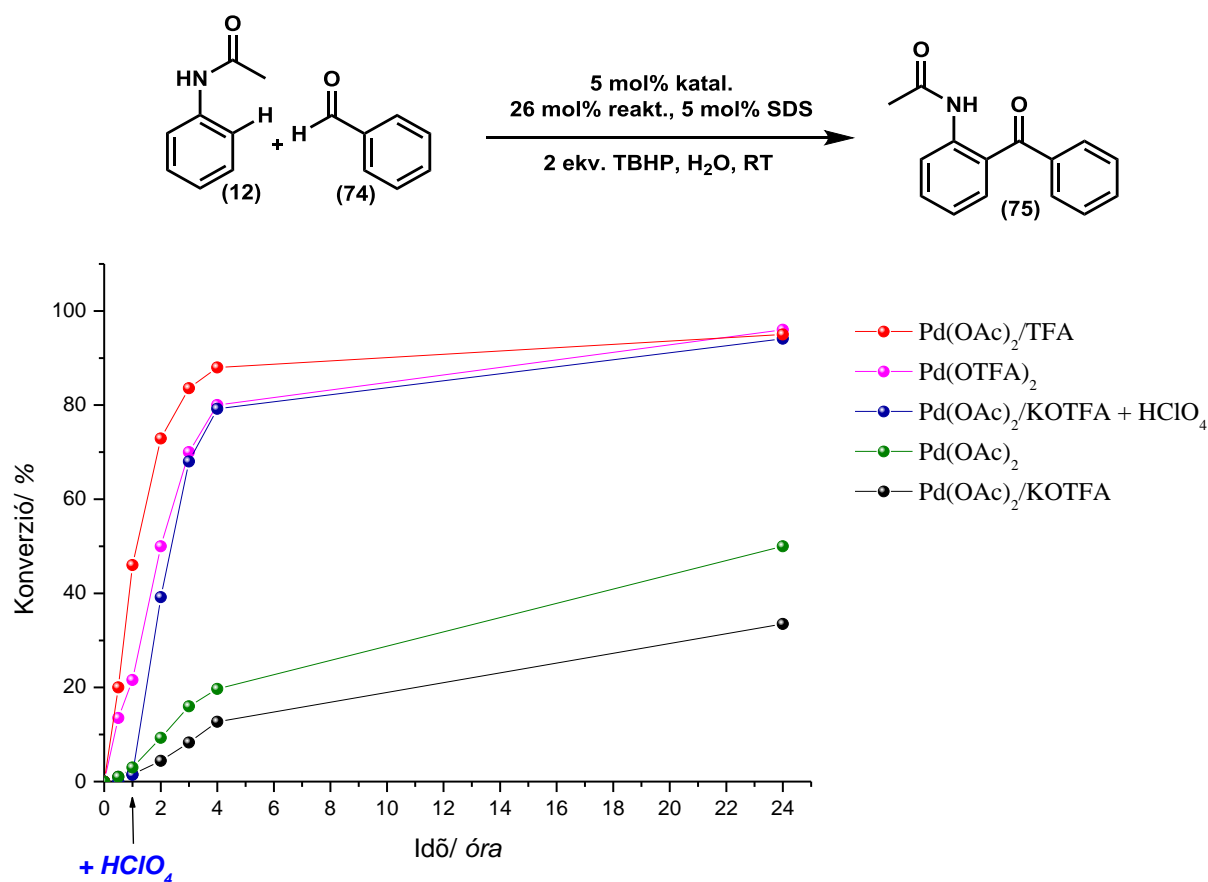
68. ábra Különböző típusú tenzidek aktivitása a kapcsolásban

A szulfát rész tehát fontos a hatásmechanizmus szempontjából, mely feltételezhetően egyrészt a katalizátorral történő kölcsönhatásból, másrészt a micelláris hatásból adódhat. Eredményeink alapján a megfelelő lánc hosszúságú alkil-szulfát típusú felületaktív anyagok rendkívüli aktiváló hatással vannak a vizes közegű reakcióra katalitikus mennyiségben. Az optimális tenzidkoncentráció megegyezik a katalizátor koncentrációjával. A tenzid szénlánc hosszának csökkentésével pedig csökken a hatékonyság. A kifejlesztett SDS/Pd(OAc)₂/TFA/H₂O rendszer a szerves közegnél jóval aktívabbnak bizonyult a modellreakciókban.

5.1.3. Savak hatása a kapcsolási reakcióra

Az 4. fejezetben tárgyalt irodalmi példák többségében a palládium trifluoroacetát sóját alkalmazzák katalizátorként, az aktív katalizátor-komplexben ugyanis a trifluoracetát

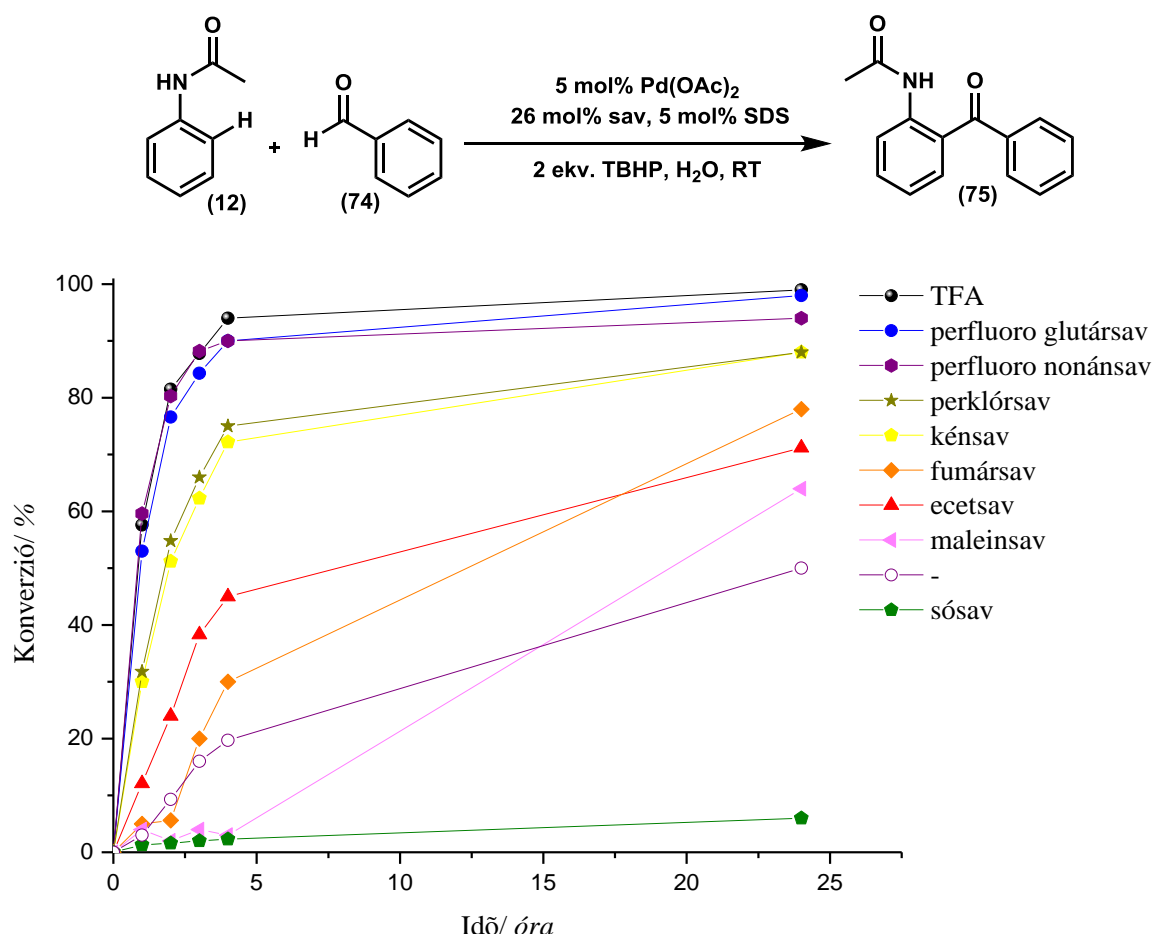
ligandum kedvez a sebességhatározó C-H aktiválási lépésnek. A palládium centrum elektrofilitását növelve elősegíti az aromás szénatom támadását, illetve a C-H kötés szakadását a proton elvonásával. Az acetanilidszármazékok acilezési reakciójának optimalizálása során gyakorlati megfontolásokból a jóval olcsóbb Pd(OAc)₂ sót alkalmaztuk trifluorecetsav jelenlétében in situ generálva a Pd(TFA)₂ sót. Kísérleteink alapján felmerült annak a lehetősége, hogy a trifluorecetsavnak nem csak trifluoracetát ligandum forrásként, hanem savként is szerepe lehet a reakcióban. Elvégeztünk egy kísérletsorozatot ennek vizsgálatára különböző trifluoracetát iont biztosító forrást tartalmazó katalizátorrendszerekkel (69. ábra).



69. ábra Palládium katalizátorrendszerek aktivitása a kapcsolásban

A Pd(OAc)₂/TFA rendszer (●) nagyobb kezdeti reakciósebességet mutatott a Pd(TFA)₂ katalizátornál (●). A Pd(OAc)₂ katalizátor (●) aktivitása messze elmaradt ezekhez képest. A Pd(OAc)₂ mellett káliumsó formájában bejuttatott trifluoracetát ionok esetén ennél még lassabb reakciót tapasztaltunk. A KOCCF₃-ot és Pd(OAc)₂-ot tartalmazó reakcióelegyből egy óra után HClO₄ erős szervesetlen savval felszabadítva a trifluorecetsavat a reakciósebesség hirtelen megnőtt, utolérve a kezdettől fogva trifluorecetsavat és palládium-trifluoracetátot tartalmazó reakciókat. Kísérleteink alapján a katalitikus ciklusban résztvevő palládium-

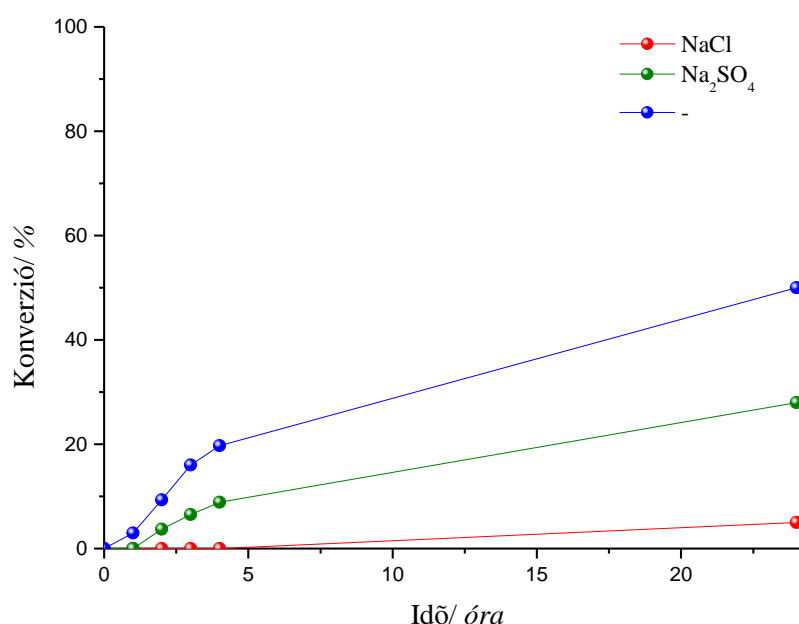
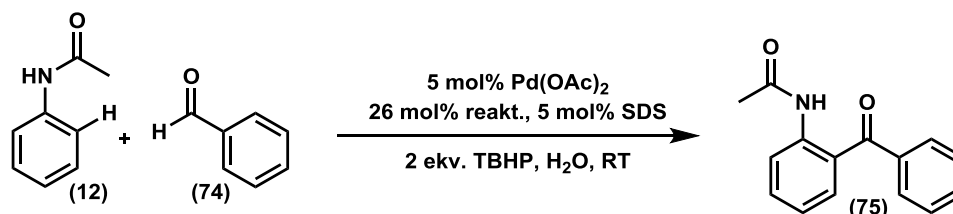
komplex kialakulásában és aktivitásában meghatározó a savas közeg, és a palládiumhoz koordináló anion. A trifluorecetsav esetében nehéz szétválasztani a trifluoracetát anion koordinációjából származó hatást annak savas karakterének reakciósebességre gyakorolt hatásától. Ezért a savhatás tanulmányozására elvégeztük a kapcsolást $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizátorral különböző szerves és szervetlen savak jelenlétében is (70. ábra).



70. ábra Szerves és szervetlen savak aktivitása $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ katalizátor mellett

Sav hozzáadása nélkül a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ aktivitása alacsony (\circ), mely a reakcióhoz ecetsavat adva növekszik (\blacktriangle). Ez egyértelműen megmutatja, hogy a savas közeg kedvező hatással van a kapcsolásra. A perfluorozott szerves savak, perfluoroglutársav (\bullet) és perfluorononánsav (\bullet) mellett a konverziógörbe egybeesett a trifluorecetsav (\bullet) esetében mérttel. Erős szervetlen savak, mint perklórsav (\star) és kénsav (\star) hatására szintén jelentősen megnőtt a reakciósebesség a semleges reakcióelegyhez képest. Azonban ezeknél a savaknál sem zárható ki teljes mértékben a savhatás mellett a palládiumhoz való koordinációból származó aktiválás a katalízis során. A sósav dezaktiváló hatást fejtett ki a reakció során, a konverzió 24 óra után

sem érte el a 10%-ot. Feltételezésünk szerint a kloridionok jelenléte kedvezőtlen, amit igazol a NaCl jelenlétében végzett kísérlet eredménye is (71. ábra).



71. ábra Ellenionok hatása a reakcióra

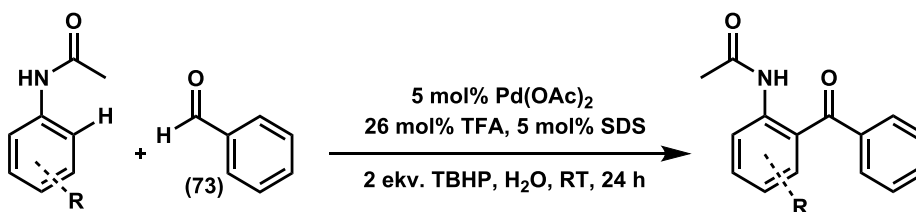
Kísérleteink alapján a palládiumkatalizált kapcsolásnak kedvez az erős savak jelenléte. A hatás kulcsa a katalízis során az anion koordinációja a palládiumra és így a katalizátor elektrofilitásának növelése, illetve a savas közeg biztosítása. A két hatás azonban nehezen szétválasztható, és vizsgálható. A reakciómechanizmusra irányuló kutatásunk során további vizsgálatokat végeztünk a trifluoecetsav és palládium kölcsönhatásával kapcsolatban, melyet a következő fejezetben tárgyalok.

5.1.4. A kapcsolási reakció mechanizmusának vizsgálata

A reakció mechanizmusára vonatkozó kutatásaink során célunk a katalitikus ciklus C-H aktiválási lépéséről és az így kialakuló palládium-komplex szerkezetéről történő információgyűjtés volt.

5.1.4.1. Szubsztituens hatás

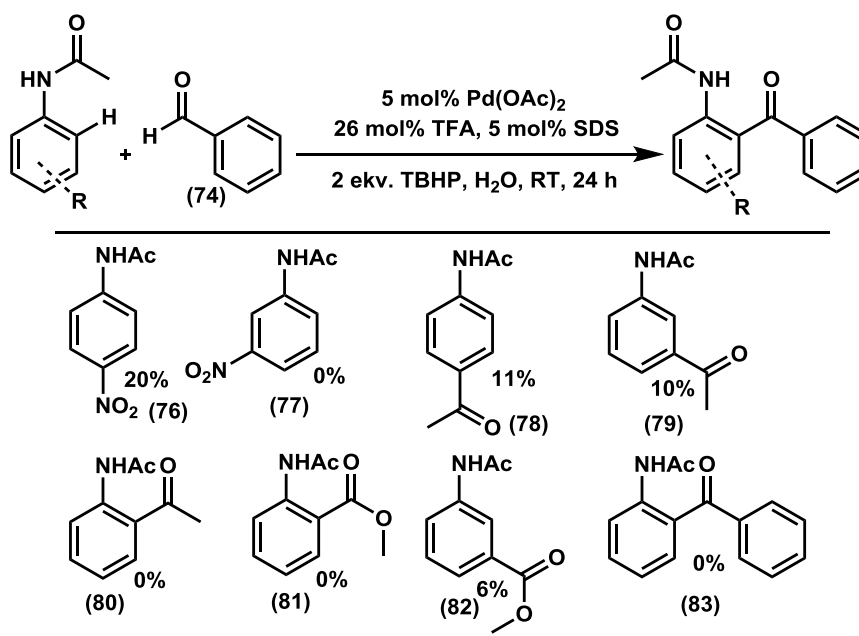
Feltételezhetően a C-H aktiválás a sebesség meghatározó lépés a katalitikus ciklusban, így a különböző szubsztituált acetanilideket benzaldehyddel kapcsolva a konverzió értékek információt szolgáltathatnak a C-H aktiválás relatív sebességéről. Ennek érdekében kapcsolási reakciókat végeztünk különböző helyzetben különböző elektronikus tulajdonságokkal rendelkező funkcióscsoportokkal szubsztituált acetanilidszármazékok és benzaldehyd (74) között (72. ábra).



72. ábra Különböző acetanilidszármazékok reakciója benzaldehyddel

A reakciókat 5 mol% palládium-acetát katalizátor és 26 mol% TFA jelenlétében kiviteleztük szobahőmérsékleten 2 ekvivalens TBHP mellett. Az alábbi ábrákon feltüntetett konverzióértékeket 24 órás reakcióidő után mértük GC/MS segítségével.

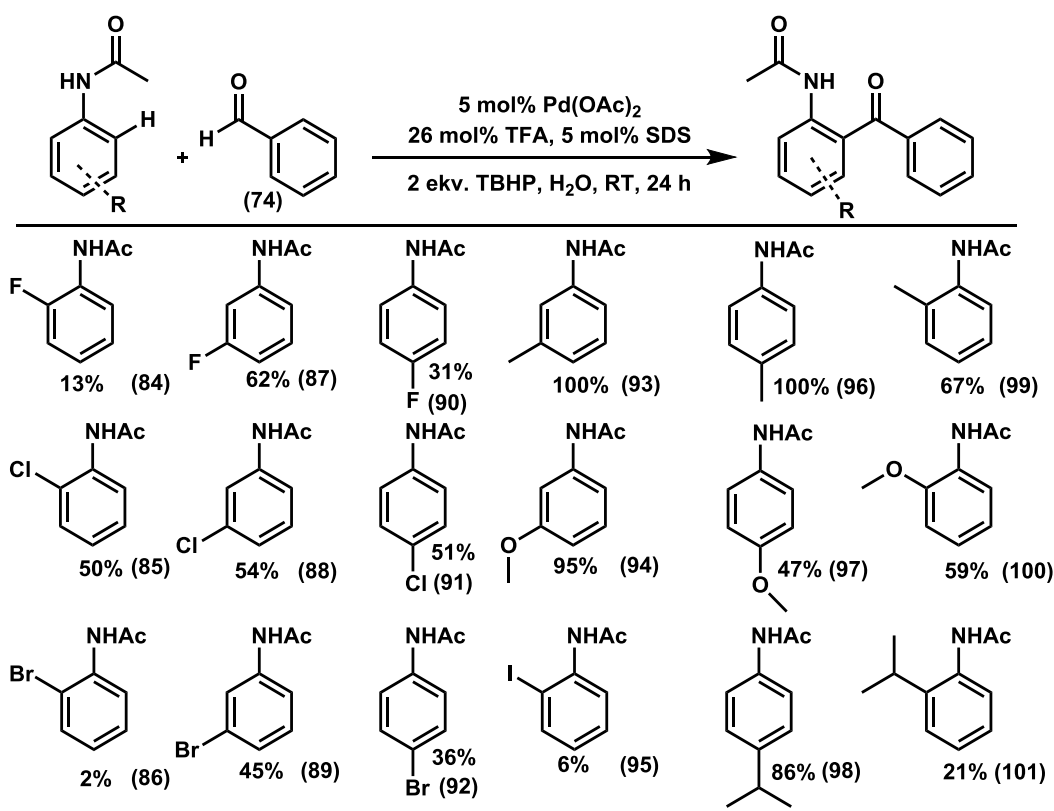
Elektronszívó csoportokat tartalmazó származékok reakciójában mért konverzió értékeket mutatja a 73. ábra.



73. ábra Meta irányító, dezaktiváló csoportot tartalmazó acetanilid származékok aktivitása a reakcióban

Az erősen elektronszívó nitro-, acil- és acetilcsoportok erősen lassítják a reakciót (76-83). Az aktivált C-H kötéshez képest meta helyzetben lévő nitrocsoport esetén (76) kisebb

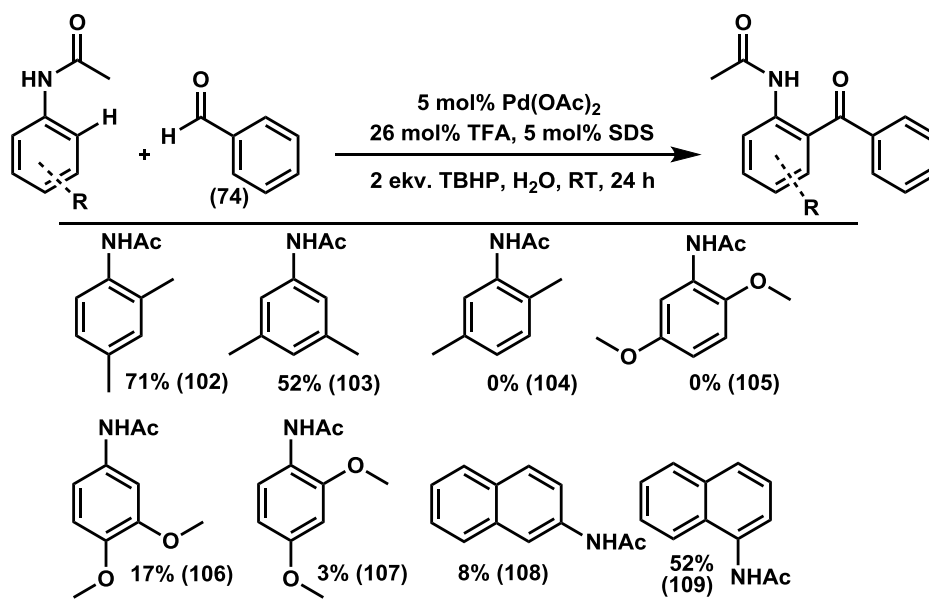
mértékű a dezaktiváló hatás a para megfelelőjénél (**77**). Az *N*-(4-acetilfenil)-acetamid (**78**) és *N*-(3-acetilfenil)-acetamid (**79**) reakciója hasonlóan 10 % körüli konverziót ért el. Az amid részhez képest orto helyzetben lévő acil- és acetilcsoportok esetén nem jelent meg a termék a reakcióelegyben (**80**, **81**). Elektronküldő és elektronszívó-konjugáló csoportokat tartalmazó acetanilidek reaktivitását mutatja a **74. ábra**. A halogéncsoport a gyűrűn dezaktiváló hatást váltott ki (**84-92**, **95**). Az amidcsoporthoz képest orto helyzetben volt a legerősebb a hatás (**84-86**), míg a legmagasabb konverziót a meta helyzetben szubsztituált szubsztrátok szolgáltatták (**87-89**; 62-45%).



74. ábra Elektronszívó-konjugáló, elektronküldő csoportot tartalmazó acetanilid származékok aktivitása

Az elektronküldő metil-, metoxi- és izopropilcsoportok kedvezően hatottak a kapcsolásra. Meta és para helyzetben funkcionáliszt acetanilid származékok kitűnő konverzióval alakultak át (**93**, **94**, **96-98**, 90-100%), orto helyzetben is elfogadható értékeket kaptunk metil- és metoxicsoport esetén (**99**, **100**; 67, 59%). A nagyobb térigényű izopropilcsoport orto helyzetben jelentősen lassította a reakciót (**101**, 21%).

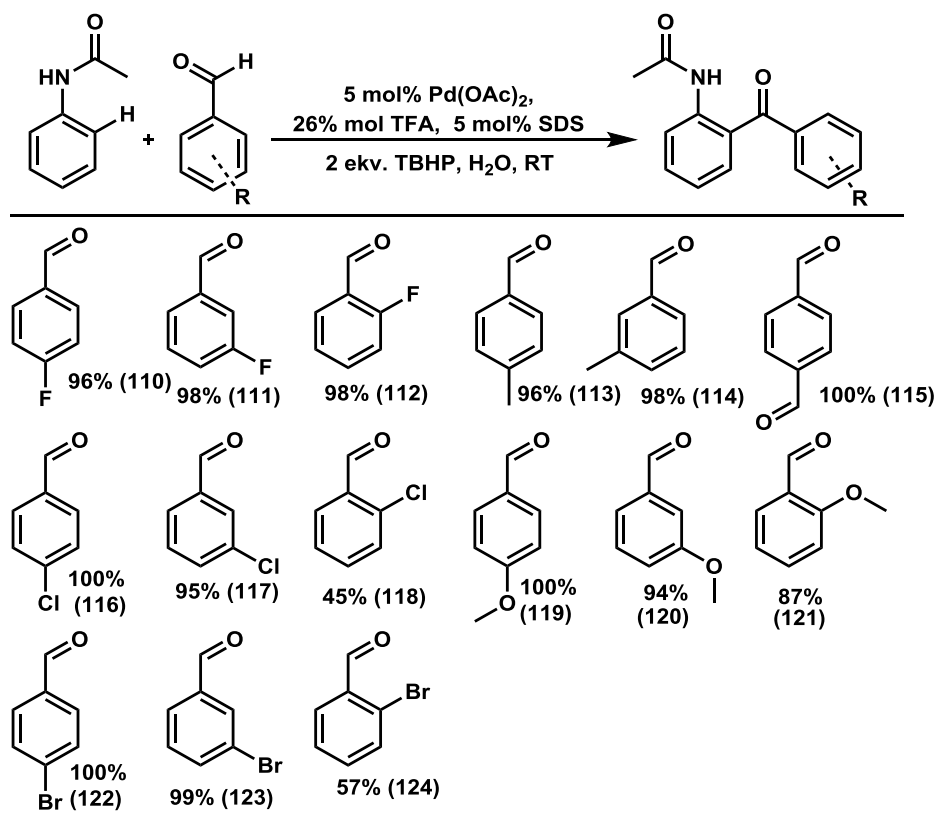
Többszörösen szubsztituált gyűrűk közül a *N*-(2,4-dimetilfenil)-acetamid (**102**, 71%) és *N*-(3,5-dimetilfenil)-acetamid (**103**, 52%) származékok mutattak jó illetve közepes aktivitást, egyéb elrendezésben a csoportok jelentősen lelassították a reakciót (**104-107**, **75. ábra**).



75. ábra Többszörösen szubsztituált acetanilid származékok reaktivitása

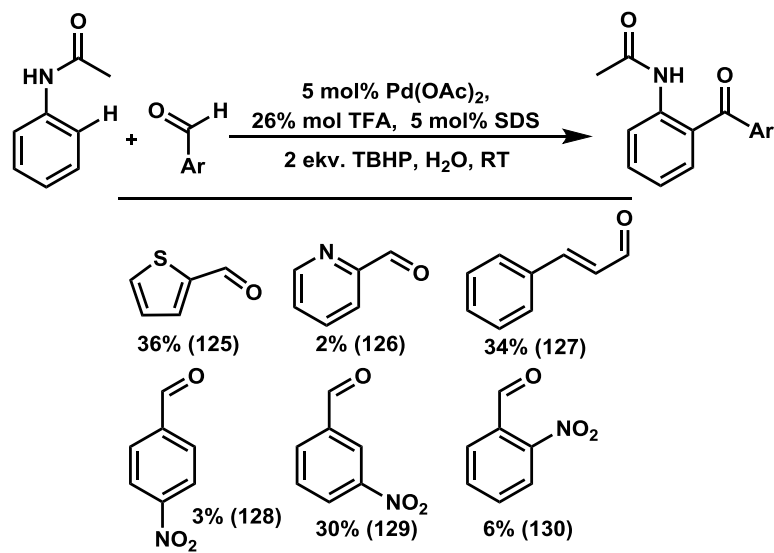
A fent tárgyalt eredmények szerint az acetanilid gyűrűn lévő szubsztituensek irányító hatása egybevág az aromás elektrofil szubsztitúciós mechanizmus esetén tapasztalhatóval, ahol a palládium az elektrofil centrum, és az irányításnak megfelelően az amid helyzetéhez képest orto helyzetbe támad az aromás gyűrűn. Elektronszívó, meta irányító csoportok dezaktiválják a gyűrűt, az acilezéshez képest meta helyzetben kisebb mértékben. Az elektronszívó, orto-para irányító halogén funkciók szintén dezaktiválnak, a +K effektusnak köszönhetően az acilezéshez képest para helyzetben a legkevésbé. Elektronküldő csoportokat tartalmazó szubsztrátok reaktívak a kapcsolásban. Általában elmondható, hogy az amid részhez képest orto helyzetben lévő szubsztituens esetén alacsonyak a konverzió értékek. Aromás funkcionálisok során az orto helyzetű reakció nehézsége ismert jelenség,¹⁰² mely sztérikus és elektronikus okokra vezethető vissza.

A teljesség kedvéért tanulmányoztuk a benzaldehyd reakciópartneren elhelyezhető szubsztituensek pozíciójának, elektronikus valamint sztérikus tulajdonságának hatását is a reakciósebességre. A reakció kitűnő konverzióval zajlott mind az orto, meta, para helyzetben szubsztituált fluor, metoxi, metil származékokon (**110-115**, **119-121**; 96-100%). Az orto-klór- (**118**, 45%) és orto-brómbenzaldehyd (**124**, 57%) esetében konverzió csökkenést tapasztaltunk a meta és para származékokhoz képest (**116**, **117**, **122**, **123**; 95-100%) (76. ábra).



76. ábra Benzaldehid származékok reaktivitása a kapcsolásban

Alacsony konverzió értékeket kaptunk heterociklikus és nitro-szubsztituált benzaldehid származékok reakciójában (125-130, 77. ábra).



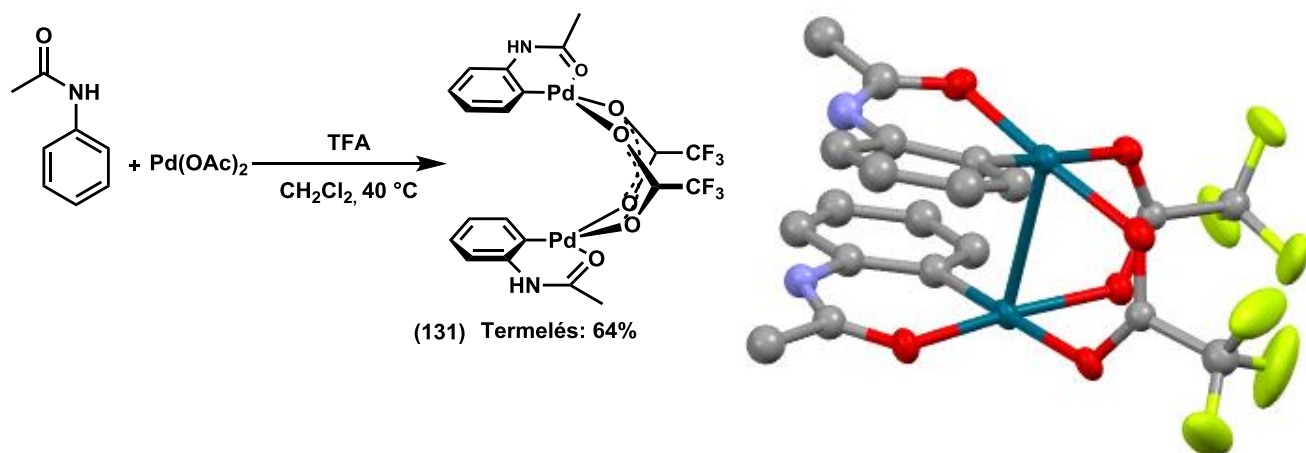
77. ábra Heterociklikus aldehidek és nitro-benzaldehidek reaktivitása a kapcsolásban

Az aldehid reaktáns tulajdonságainak változtatására kevésbé bizonyult érzékenynek a reakció. Eredményeink alapján a kapcsolásra nincs hatással, hogy a gyűrű elektronszívó halogénnel vagy elektronküldő alkil illetve alkoxi csoporttal szubsztituált. A nitrocsoportok

jelenléte azonban az aldehidek esetén is erősen lerontja a konverziót. Néhány esetben az orto funkcionáliszt szarmazék alacsonyabb konverziót mutatott. Az eltérő konverzió értékek adódhatnak az aldehidek különböző reaktivitásából a gyökképződésben, vagy az acetanilidet és acetát ligandumot tartalmazó palládium-komplekre történő addíció eltérő sebességéből.

5.1.4.2. Palládium-komplexek

A 4.1.4 fejezetben említett irodalmi példában előállított dimer komplex (**22**, **21. ábra**) analógiájára sikerült egy kétmagvú palládium-kompleket izolálnunk acetanilid ligandummal (**131**), melynek szerkezetét röntgendiffrakciós méréssel határoztuk meg.



78. ábra Kétmagvú palládium-komplex előállítása

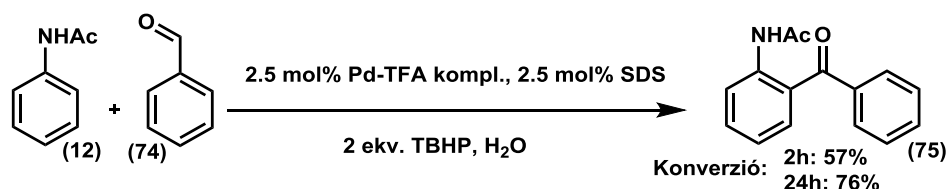
A röntgendiffrakciós mérés igazolta a komplex (**131**) feltételezett szerkezetét. A C2 szimmetriájú komplex két palládium centrumot tartalmaz, melyek között a távolság 2.87 Å. A palládiumhoz kapcsolódó acetát ligandumokban az aromás gyűrűk nincsenek fedésben, síkjuk közel párhuzamos. A fémcentrumok között az acetát hidak úgy helyezkednek el, hogy az O-Pd-O kötésszögek 87.57° és 86.10°.

A komplexhez sztöchiometrikus mennyiségű benzaldehidet adva TBHP jelenlétében a reakció pillanatszerűen lejátsszódott (**79. ábra**).



79. ábra Palládium-komplex reakciója ekvivalens mennyiségű benzaldehiddel

Katalitikus mennyiségben is aktív volt a komplex, két óra alatt 57% konverziót értünk el hozzáadott sav nélkül benzaldehid (**74**) és acetanilid (**12**) reakciójában (**80. ábra**).

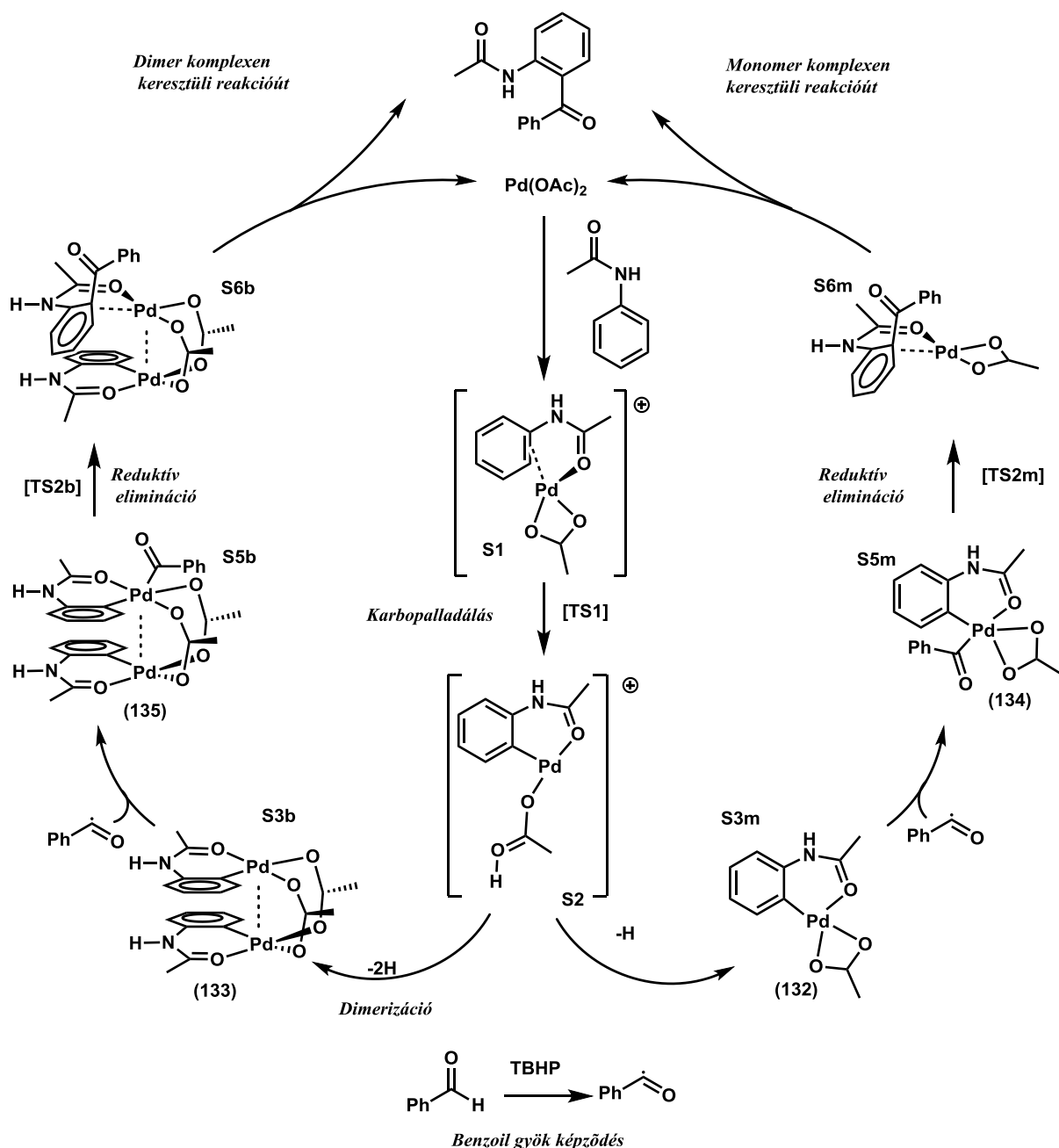


80. ábra Kétmagvú palládium-komplex aktivitása katalizátorként

Ez az érték egybevág a 69. ábrán látható görbe $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ katalizátor mellett sav nélkül mért két órás konverzió értékével. Feltételezhető, hogy a kétmagvú komplexnek szerepe van a katalitikus ciklusban, az sem kizárható azonban, hogy katalizátorként a reakcióelegyhez adva a reakció körülményei között disszociál egyéb monomer komplexekre, $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ -re.

5.1.4.3. Reakciómechanizmus javaslat kvantumkémiai számítások segítségével

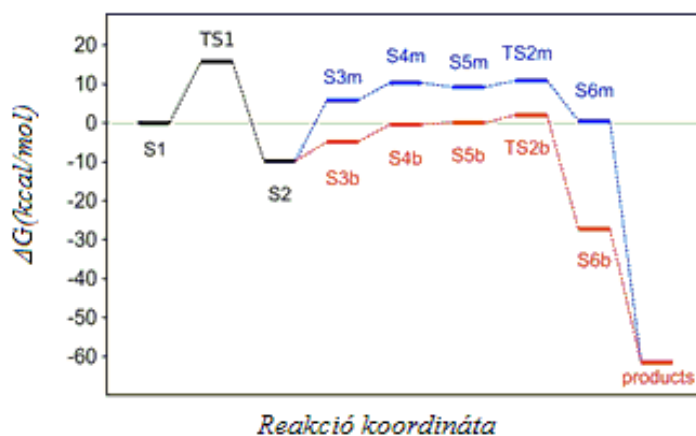
Mechanizmus kutatásaink során együttműködtünk az MTA TTK Elméleti Kémiai Kutatócsoportjával. Elméleti kémiai számítások segítségével kívántuk eldönteni, hogy az irodalomban javasolt reakcióutak közül melyik lehet kedvezményezett a palládiumkatalizált acilezési reakcióban. A számítások kiindulópontját kísérleteink és az irodalomban talált példák alapján valószínűsített két reakcióút képezte (81. ábra). Eszerint a reakció végbemehet egy illetve két palládium centrumot tartalmazó komplexen keresztül is. Elsősorban arra kerestük a választ, hogy a kétmagvú vagy az egymagvú palládium-komplex kialakulásán keresztül lejátszódó folyamat a kedvezőbb energetikailag.



81. ábra Mechanizmus javaslat a palládiumkatalizált irányított orto helyzetű acilezésre

A katalitikus ciklus mindkét esetben a karbopalladási lépéssel kezdődik, mely során kialakul a palládium-szén kötés, és a szénatomot deprotonálja az acetát ligandum. Ezután a komplex protonvesztéssel a **132** komplexé alakulhat, vagy szintén protonvesztés közben dimerizálódhat (**133**). A komplexekre addicionálódik a benzaldehidből TBHP segítségével képződő benzoil gyök, és kialakulnak a **134** vagy **135** komplexek. Az S6b és S6m átmeneti állapotokon keresztül reductív eliminációval távozik a termék és bezárul a ciklus. A monomer

és dimer komplexeken keresztül zajló reakcióutakra számolt szabadenergia profilt mutatja a **82. ábra**.

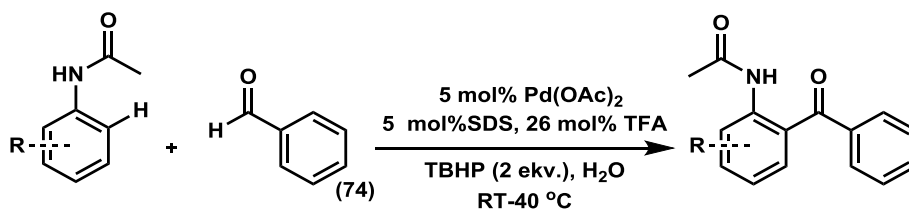


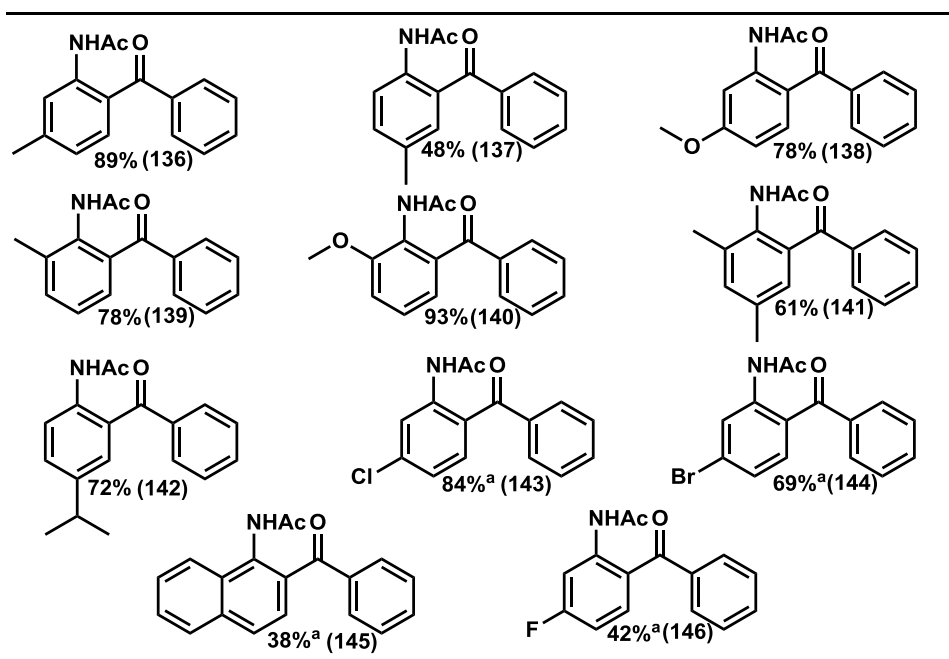
82. ábra Számított szabadenergia értékek monomer és dimer komplexek esetén

A kétmagvú katalizátor-komplexen át zajló út számításaink alapján kedvezőbb. Valószínűleg a dimer palládium-komplexben a flexibilisebb ligandumok jobban kompenzálják az asszociációból származó entrópiavesztést.

5.1.5. A kapcsolási reakció szintetikus alkalmazhatósága

A reakció körülményeinek optimalizálását követően mechanizmuskutatások mellett a reakció kiterjesztheségét is tanulmányoztuk. A kidolgozott reakciókörülmények felhasználásával acetanilidekből és benzaldehidből kiindulva számos N-acilezett benzofenon származékot állítottunk elő vizes közegű palládiumkatalizált oxidatív kapcsolási reakcióban (83. ábra).

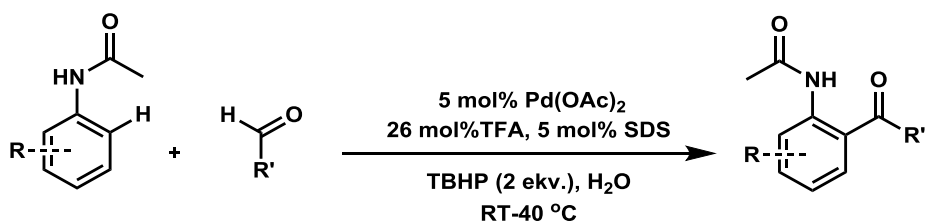


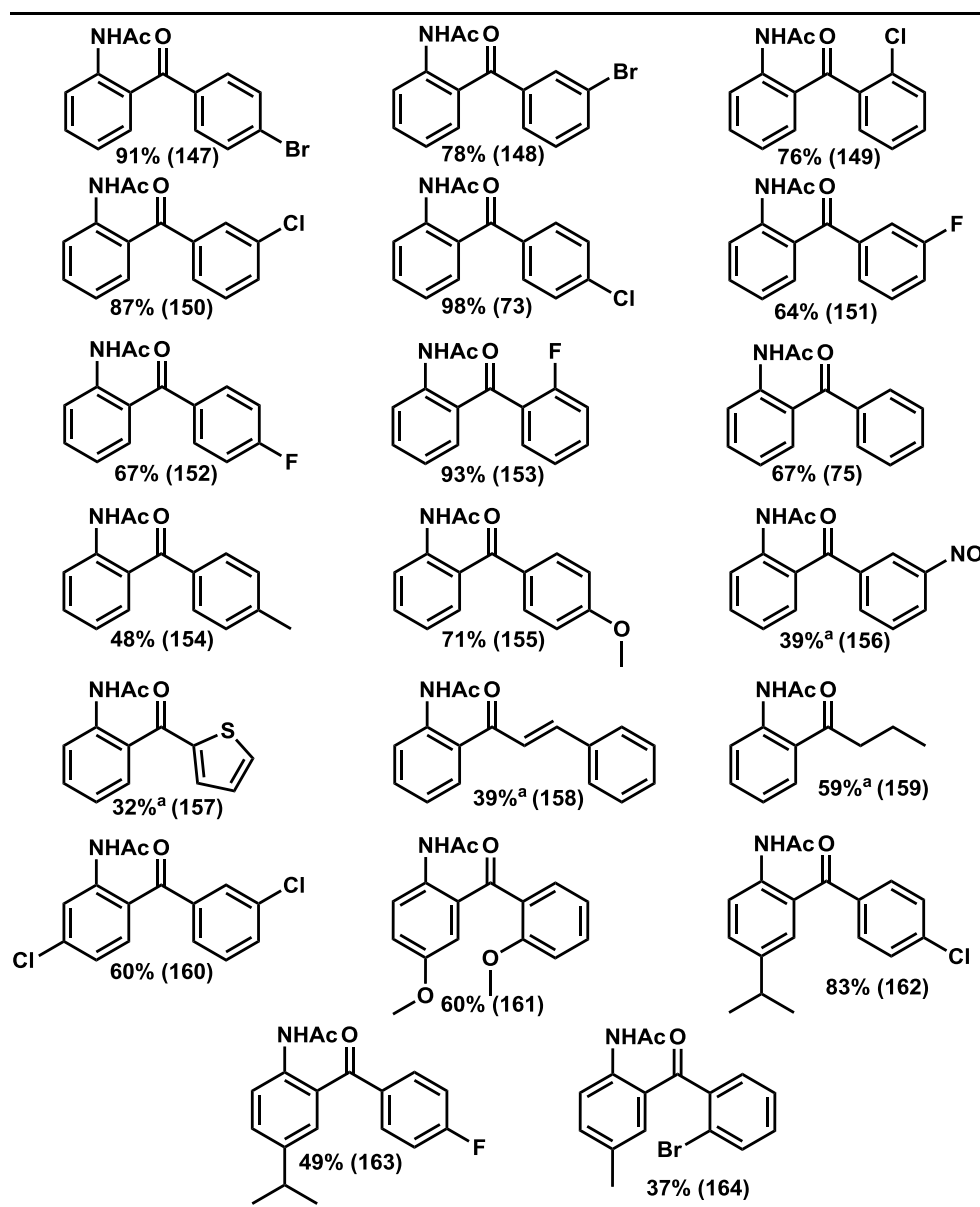


83. ábra Alkalmazhatóság I. (^a 7.5 mol% Pd(OAc)₂, SDS, 40 °C)

Kitűnő termeléssel nyertük a ketonokat meta-, para- (**136-138**) és az általában nehezen funkcionálizálható orto-metil (**139**) és orto-metoxi (**140**) acetanilidek esetén is (78-93%). A többszörösen funkcionizált 2,4-dimetilacetanilid (**141**) és a nagy térigényű csoportot para helyzetben tartalmazó 4-izopropilacetanilid (**142**) acilezése is jó termeléssel zajlott (61%, 72%). Kevésbé reaktív szubsztrátok reakcióját 40 °C-on 7.5% katalizátor és 7.5 mol% SDS mellett hajtottuk végre. Meta-klór- és meta-brómacetanilidek ezen körülmények között szintén jó termeléssel szolgáltatták a benzofenon származékokat (**143**, **144**; 84%, 69%). Kondenzált gyűrű (**145**) illetve meta-fluor-acetanilid (**146**) közepes (38%, 42%) termelést hozott.

Ezt követően a kapcsolást elvégeztük különböző benzaldehid származékokkal és alifás, heteroaromás aldehidekkel is (84. ábra).





84. ábra Alkalmazhatóság II. (^a 7.5 mol% Pd(OAc)₂, SDS, 40 °C)

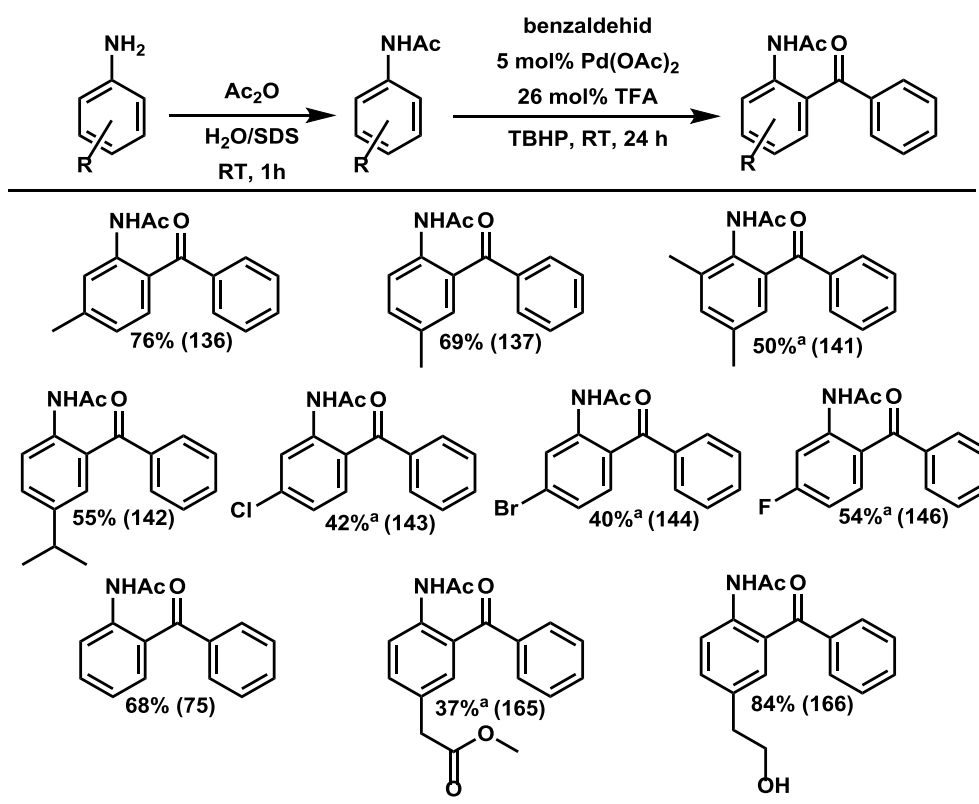
Kiváló termeléssel jutottunk bróm- és klór-benzoil-fenil acetamidokhoz (**147-150**, **73**; 76-98%) mind orto-, meta-, és para szubsztituált benzaldehidekből kiindulva. A fluor-benzaldehidek közül a meta és para származékok valamivel alacsonyabb termelést hoztak (**151**, **152**; 64%, 67%) az orto-fluorbenzaldehydhez képest (**153**; 93%). Benzaldehidből és para metil- illetve metoxi benzaldehidből jó termeléssel nyertük a várt termékeket (**75**, **154**, **155**, 48-71%). A kevésbé reaktív aldehideket 40°C-on reagáltattuk 7.5 mol% katalizátor és 7.5 mol% SDS jelenlétében. Alacsony hozammal nyertük meta-nitrobenzaldehydből (**156**, 39%), tiofén-2-karbaldehydből (**157**, 32%) és fahéjaldehydből (**158**, 39%) a megfelelő karbonilvegyületeket. Az alifás butiraldehydet sikeresen, közepes termeléssel vittük reakcióba

(**159**, 59%). Előállítottunk mind a két gyűrűn szubsztituált aminobenzofenon származékokat is jó (**160**, **161**, **162**; 60%, 83%) és közepes (**163**, **164**; 49%, 37%) termeléssel.

5.1.6. Egy-edény eljárás irányítócsoport kialakítására, orto helyzetű acilezésre

Összetett molekulák totálszintézisében az irányított átmenetifém-katalízis alkalmazása maga után vonja az irányító csoport kialakításának és eltávolításának lépését is. Reakciónkban a palládiumkatalizált acilezéshez a kapcsolás előtt szükséges az irányító amidcsoportot létrehozása. Ez anilin származékokból ecetsavanhidriddel történhet acilezési reakcióban. Patel és társai kiviteleztek a reakciót vizes közegben SDS jelenlétében.¹⁰³ Az N-acilezési reakció körülményei hasonlóak az általunk kifejlesztett vizes közegű oxidatív kapcsoláshoz, ezért a két reakciót egy edényben szekvenciálisan terveztük végrehajtani a köztes termék izolálása nélkül. Így a módszer közvetlenül anilin származékokból kiindulva egy N-acilezéssel majd egy C-acilezéssel szolgáltathatja a benzofenon származékokat

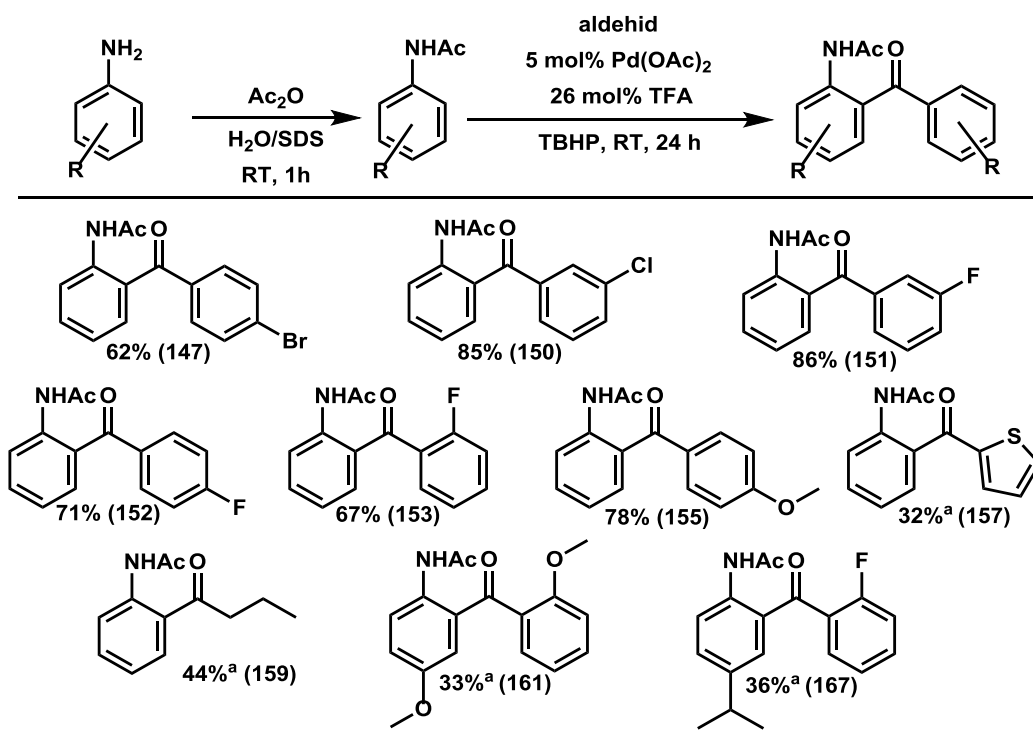
Kezdeti kísérletünk sikeres volt, az anilin SDS/vizes közegű acilezése után az elegyhez az oxidatív kapcsoláshoz szükséges reagenseket hozzáadva jó termeléssel jutottunk a difenilketonhoz (**75**) (85. ábra).



85. ábra Egy-edény eljárás N- majd C-acilezésre - Alkalmazhatóság I. (^a 7.5 mol% Pd(OAc)₂, SDS, 40 °C)

A létrehozott kétlépéses egy edény eljárás kiterjeszhetőnek bizonyult számos különböző anilinszármazékokra is. Elektrondús anilinek esetén jó termeléssel kaptuk a megfelelő diarilketonokat (**136**, **137**, **141**, **142**; 55%-76%). A dezaktiváló halogén szubsztituensek jelenlétében 40 °C-on 7,5% katalizátort alkalmazva hasonló termelést sikerült elérni (**143**, **144**, **146**; 40-54%). Ahogy a **73.** ábrán látható, az erősen dezaktiváló észter csoportot tartalmazó anilid származékok esetén 24 óra után nyomnyi termék képződik a reakcióelegyben. Azonban egy metiléncsoport beiktatásával az észtercsoportot egy szénatommal távolítva az aromás gyűrűtől közepes (**165**, 37%) hozamot értünk el. A szintén dezaktiváló két szénatom távolságra lévő szabad hidroxicsoprotot tartalmazó anilin származék esetében kitűnő hozammal ment a reakció (**166**, 84%), a védőcsoport nélküli hidroxifunkció tolerálta a reakciókörülményeket.

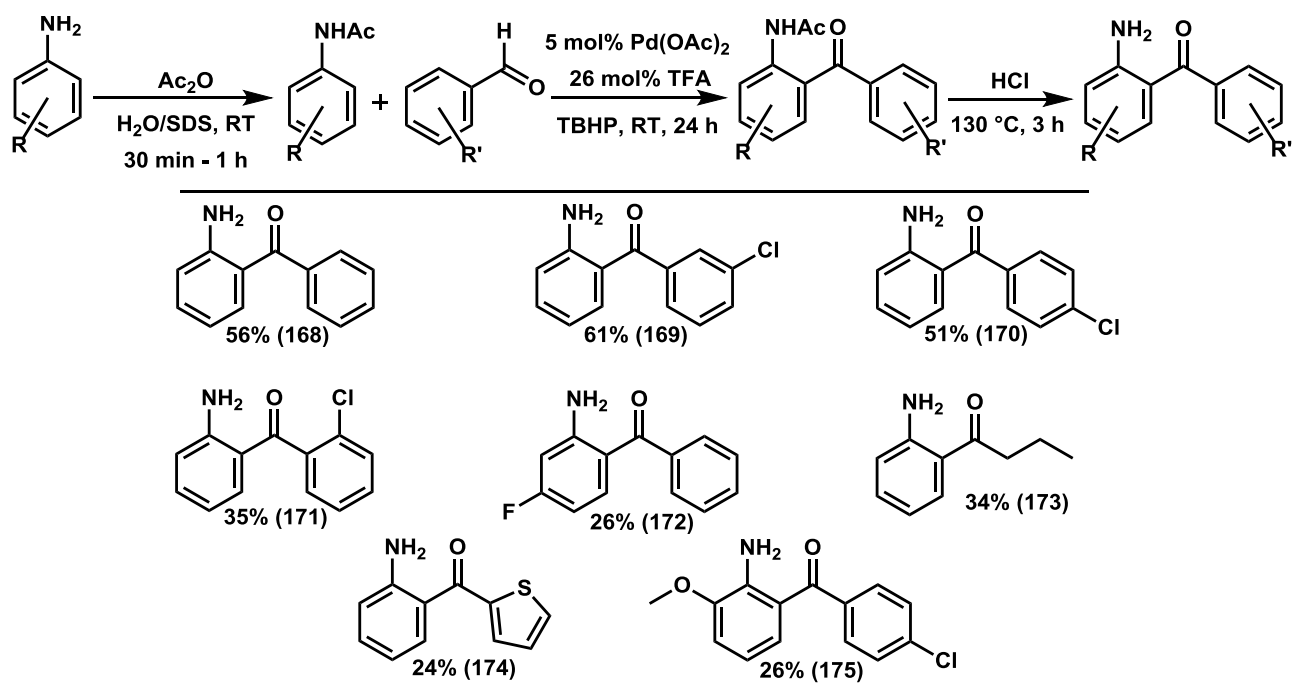
A kifejlesztett körülményekkel reakcióba vittünk különböző aldehideket is (**86. ábra**). Kitűnő termeléssel állítottunk elő halogéntartalmú ketonokat (**147**, **150**, **151**, **152**, **153**; 62%-86%). A mindkét gyűrűn szubsztituált biaril vegyületekhez alacsonyabb hozammal jutottunk (**161**, **167**; 33%, 36%). Alifás és heteroaromás aldehidek reakciójában is izoláltunk terméket alacsony termeléssel (**159**, **157**; 44%, 32%).



86. ábra Egy edény eljárás N- majd C-acilezésre - Alkalmazhatóság II. (^a 7.5 mol% Pd(OAc)₂, SDS, 40 °C)

Módszerünk hasznosíthatóságát tovább kívántuk növelni az amidcsoport hidrolízisét hozzáadva a reakciósorhoz a palládiumkatalizált kapcsolást követően. A védőcsoport nélküli

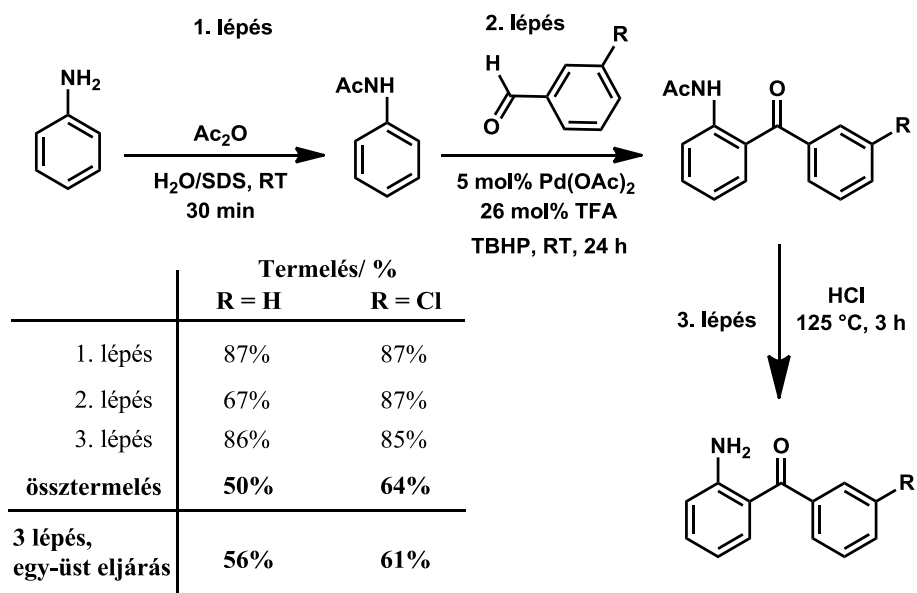
kiindulási anyagból így közvetlenül a szabad, tovább alakítható aminocsoportot tartalmazó diaril-ketonhoz juthatunk. Kísérleteink során az oxidatív acilezési lépés után a reakcióelegyhez sósavat adva magas hőmérsékleten (130 °C) végbement az amidcsoport hidrolízise 3 óra alatt. A háromlépéses szekvencia alkalmazásával számos aminobenzofenon származékot állítottunk elő (**87. ábra**).



87. ábra Egy-üst eljárás irányítócsoport létrehozására, Pd-katalizált kapcsolásra és védőcsoport eltávolításra

Jó hozammal állítottuk elő az aminobenzofenon (**168**, 56%), 2-amino-3'-klórbenzofenon (**169**, 61%) és 2-amino-4'-klórbenzofenon (**170**, 51%) származékokat. A 2-amino-2'-klórbenzofenont alacsony termeléssel izoláltuk (**171**, 35%). A dezaktivált fluoranilinból benzaldehiddel (**172**, 26%), anilinből butiraldehiddel (**173**, 34%) és tiofén-2-karbaldehiddel (**174**, 24%), valamint 2-metoxianilinből 4-klórbenzaldehiddel (**175**, 26%) alacsony termeléssel nyertük a megfelelő termékeket. Két aminobenzofenon származék lépésenkénti, a köztestermékek izolálásával történő előállításában tapasztalt összkonverziókat összehasonlítottuk az egy-edény eljárás során mérhetővel (**88. ábra**). Anilinből kiindulva az N-acilezési reakció után izolált acetaniliden elvégeztük a vizes közegű palládiumkatalizált acilezést, majd a reakcióelegy feldolgozása után a tisztított terméken az amidcsoportot savasan hidrolizáltuk. Benzaldehyd reakciópartner esetén az anilinre vonatkoztatva 50%-os, 3-klórbenzaldehyd esetén pedig 64%-os termelést kaptunk. A három egymás utáni reakciót egy-

edény eljárással megvalósítva ugyanezekre a szubsztrátokra 56% illetve 61%-os termelést kaptunk. Az egy-edény eljárás segítségével tehát hasonlóan jó termeléssel, rövidebb idő alatt és kevesebb reagens felhasználásával juthatunk az aminobenzofenon származékokhoz.



88. ábra Lépésenkénti szintézis és egy-üst eljárás összevetése

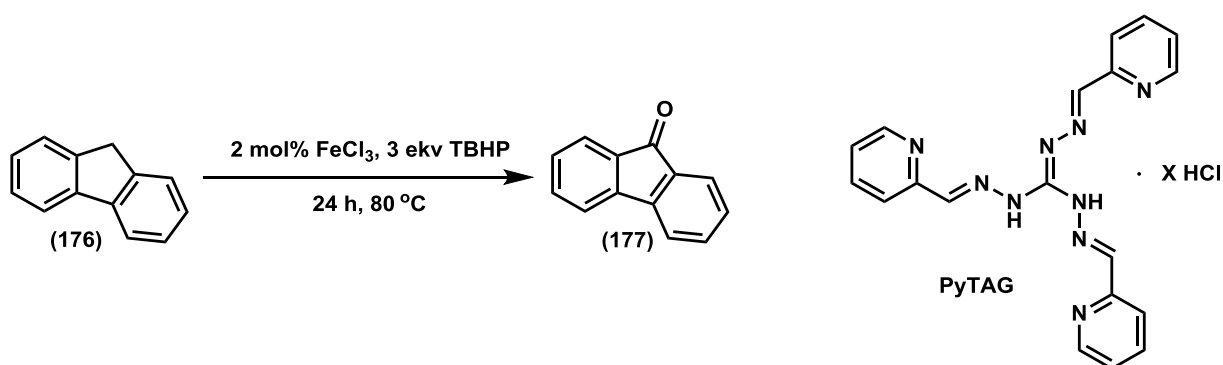
A kifejlesztett vizes közegű palládiumkatalizált C-H aktiváláson keresztül történő acilezési reakció hatékonyságát bizonyítottuk 31 különböző szubsztituált benzoil-fenilacetamid származék előállításában. Az amidcsoport kialakítása, az N-acilezés elvégezhető a kapcsoláshoz szükséges közegben, a két reakciót egy-edényben szekvenciálisan kivitelezve előállítottunk 20 benzoil-fenilacetamid származékot. A kapcsolás után a reakcióelegyhez sósavat adva magas hőmérsékleten elhidrolizálható az amidcsoport. A három lépéses egy-edény eljárással 8 aminobenzofenon származékot állítottunk elő közvetlenül anilinszármazékokból kiindulva.

5.2. Vaskatalizált benzil helyzetű oxidáció

A benzofenon származékok előállítására szintén alkalmas az 1. fejezetben tárgyalt vaskatalizált oxidációs eljárásokban is jelen van a víz peroxid oldat formájában (1. táblázat), illetve oldószerként (53. ábra). A benzil helyzetű oxidáció vizes közegű megvalósításakor elsősorban kerestük a reakcióban leghatékonyabb ligandumot, vas-komplexet.

5.2.1. Ligandum hatása az oxidációra

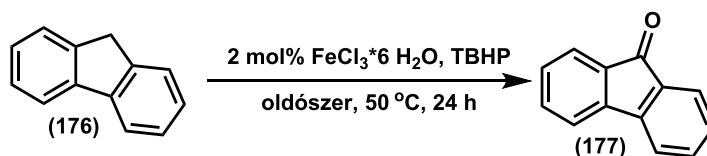
Az irodalmi példák alapján összehasonlítottunk fluorén (151) oxidációjában piridin és egy úgynevezett PyTAG ligandumot szerves ^tBuOH oldószerben és a palládium-katalízisben bevált vizes/SDS közegben (7. táblázat).



7. táblázat Ligandumok összevetése vizes és szerves közegben

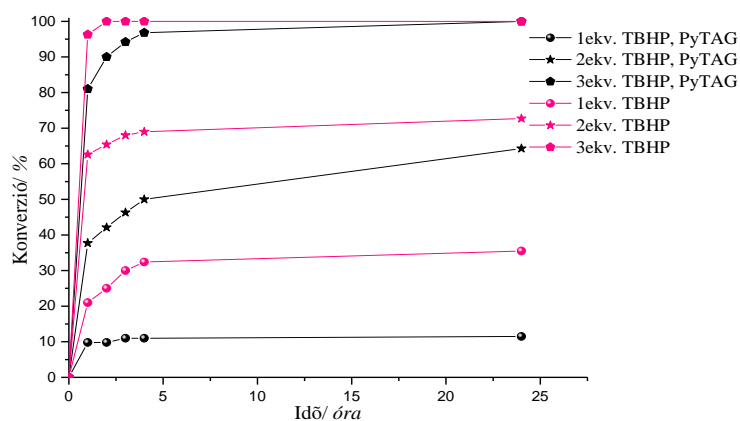
Oldószer	Ligandum		
	PyTAG	piridin	-
^t BuOH	100%	100%	100%
H ₂ O/ 5 w/w% SDS	72%	70%	100%

^tBuOH-ban 24 óra alatt ligandumok nélkül és mellett is teljes konverzióval lejátszódott az oxidáció. A vizes közegű reakciókban mutatkozott eltérés a 24 óra után mért konverziókban. PyTAG és piridin ligandum esetén hasonló, 70% körüli értéket mértünk, ligandum nélkül pedig 100%-ban a termék volt jelen a reakcióelegyben. A legaktívabbnak bizonyult SDS/H₂O és ^tBuOH/PyTAG rendszereket összehasonlítottuk sűrűbb mintavételezéssel fluorén oxidációjában különböző TBHP mennyiségek jelenlétében (89. ábra).



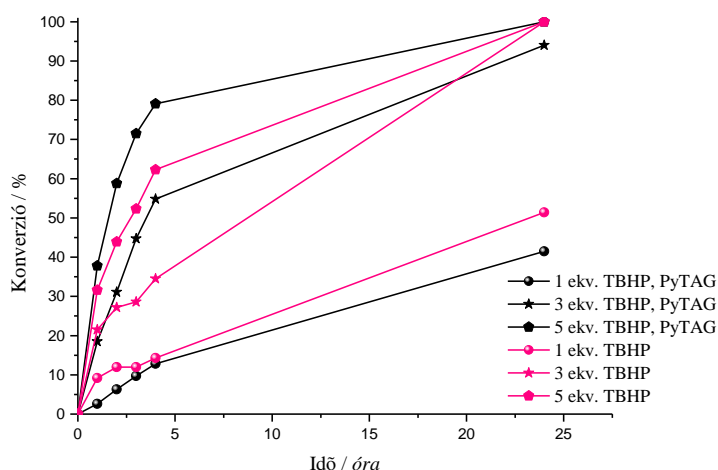
89. ábra Modellreakció ^tBuOH és H₂O összehasonlítására

A víz/SDS elegyben mért konverziógörbéket mutatja a **90. ábra**. Mindhárom TBHP mennyiség mellett azt az eredményt kaptuk, hogy a PyTAG ligandum nélkül az SDS/H₂O rendszer (●★●) aktívabb. A görbék viszonylag nagy kezdeti sebesség után 24 óra alatt telítésbe mennek.



90. ábra Fluorén oxidációja H₂O/SDS közegben

A kísérleteket ^tBuOH-ban elvégezve azt találtuk, hogy a PyTAG ligandum a reakciót szerves oldószerben gyorsítja 3 és 5 ekvivalens TBHP jelenlétében is (**91. ábra**).



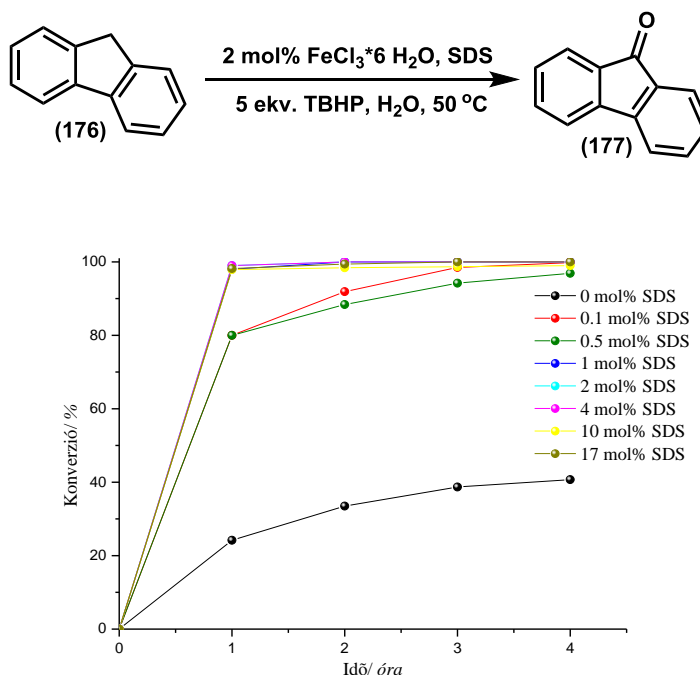
91. ábra Fluorén oxidációja ^tBuOH közegben

Ezek a görbék kisebb kezdeti reakciósebességre utalnak. ^tBuOH-ban az oxidáció lassabban játszódik le, mint a víz/SDS rendszer esetében, azonban 5 ekvivalens TBHP mellett 24 óra alatt közel 100% konverzió érhető el PyTAG ligandum jelenlétében.

Kísérleteink alapján megállapítható, hogy a katalitikus átalakításhoz az SDS/FeCl₃/víz elegy sokkal hatékonyabb körülményt biztosít, mint a PyTAG/FeCl₃/^tBuOH rendszer a reakció kezdetén. Azonban a katalitikus rendszer aktivitása hamarabb lecsökken és 5 óra után már nincs számottevő konverzió emelkedés. Feltételezésünk szerint a vas SDS-el alkotott komplexe vesz részt a katalitikus ciklusban. A jelenség további tanulmányozása során megvizsgáltuk a detergens tulajdonságainak hatását a reakciósebességre.

5.2.2. A detergens reakciósebességre gyakorolt hatásának vizsgálata

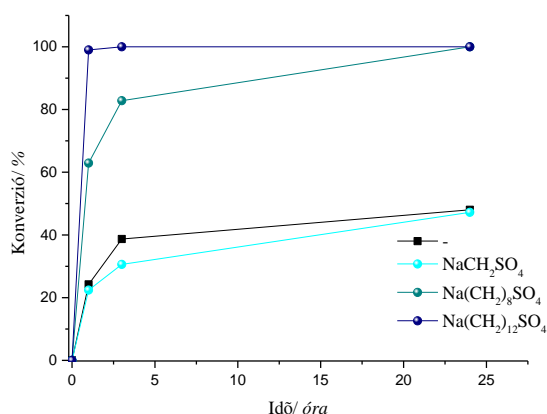
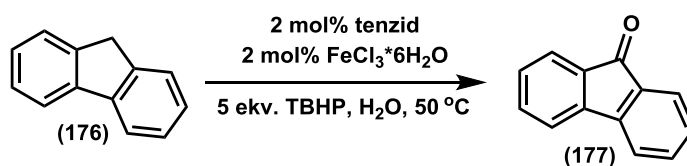
Modellreakcióként ismét a fluorén oxidációját választva a detergens mennyiségét változtattuk 2 mol% FeCl₃ katalizátor mellett (92. ábra). A reakciókat 50 °C-on végeztük 5 ekvivalens TBHP jelenlétében, és a konverziókat GC-MS vizsgálatokkal határoztuk meg.



92. ábra Detergens mennyiségének hatása a reakciósebességre

Az ábra alapján megállapítható, hogy a tenzid nélküli reakcióhoz (●) képest már 0.1 mol% SDS jelenléte is (●) ugrásszerű konverziónövekedést eredményez. Egy óra alatt 1 mol% SDS elegendő a fluorén teljes oxidációjához.

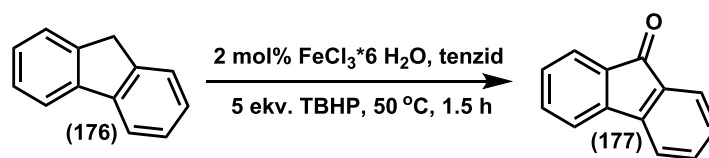
A hatékony átalakításhoz szükséges SDS mennyiségének meghatározását követően az alkil lánc hosszának hatását vizsgáltuk a fluorén oxidációját választva modellreakciónak. (93. ábra).



93. ábra Tenzid szénlánc hosszának hatása a reakciósebességre

Nátrium-dodecilszulfát (●) jelenlétében egy óra alatt közel 100% konverziót mértünk, míg a nátrium-oktilszulfát (●) alkalmazása ez idő alatt alig 65% konverziót eredményezett. 24 óra után mindkét tenzid esetén teljes konverziót tapasztaltunk. A nátrium-metil-szulfát mellett (●) már egyáltalán nem mutatkozott a hatás a tiszta vízhez (■) képest, az oxidáció 24 óra alatt sem érte el az 50%-os konverziót.

Miután megbizonyosodtunk arról, hogy az SDS-nek jelentős reakciósebesség növelő hatása van az oxidációra, számos további felületaktív anyag jelenlétében is elvégeztük a reakciót (8. táblázat).



8. táblázat Különböző tenzidek aktivitása az oxidációban

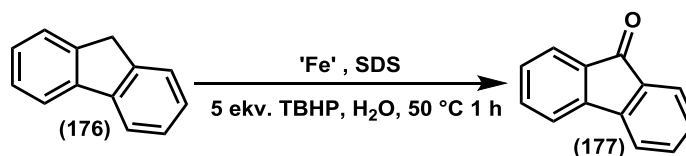
	Oldószer	Tenzid képlete	Konverzió/%
1	2 w/w% TRITON		11
2	2 w/w% PVP		11
3	2 w/w% BRIJ30		19
4	2 w/w% HDTMA Br		99
5	2 w/w% C10MIMBF ₄		36
6	-		22

A reakcióban az SDS-en kívül a kationos hexadecil-trimetil-ammóniumbromid (4. sor) mutatott kiemelkedő aktivitást. 50 °C-on 1,5 óra után a fluorén oxidációja 99%-os konverzióval játszódott le, és csak nyomnyi mennyiségű fluorén maradt a reakcióelegyben, míg a többi nem-ionos (1-3 sor) illetve kationos (5. sor) tenzid esetében a tiszta vízhez képest nem tapasztaltunk jelentős reakciósebesség növekedést.

Eredményeink alapján arra következtetünk, hogy a katalizátor és a detergens kölcsönhatása specifikus és meghatározó vizes közegben a reakció sebességére nézve. A kölcsönhatás tanulmányozására és a reakciókörülmények további optimalizálására a tenzid hatására irányuló kísérletek után áttértünk a vaskatalizátorok vizsgálatára.

5.2.3. A vaskatalizátor formájának és szükséges mennyiségének megválasztása

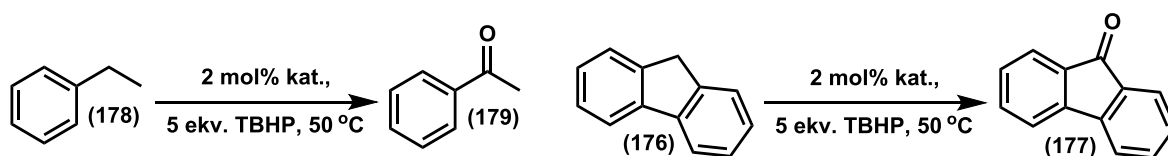
Elvégeztük a fluorén (76) oxidációját 50 °C-on 5 ekvivalens TBHP jelenlétében különböző vasforrásokat alkalmazva katalizátorként. A konverzióértékeket 1 óra után határoztuk meg GC-vel (9. táblázat).

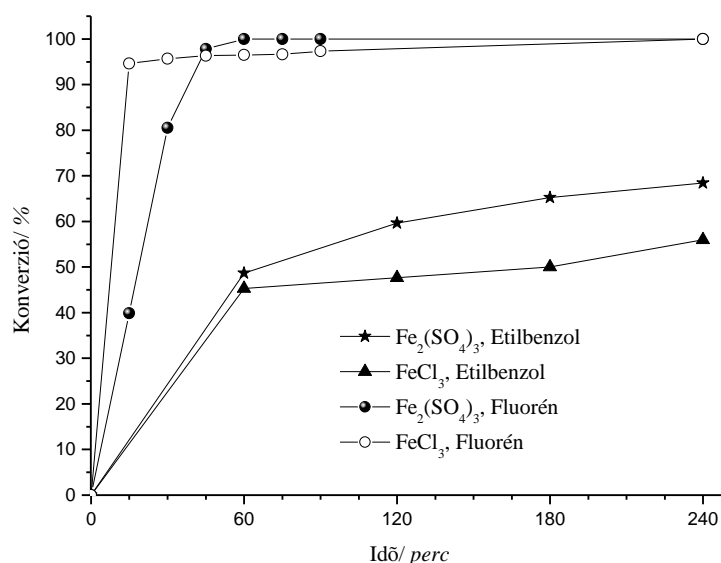


9. táblázat Reakció optimalása a vasforrásra

	Katalizátor	Konverzió
1	2% $\text{Fe}_2(\text{acac})_3$	4
2	2% FeF_3	7
3	2% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$	82
4	1% $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$	70
5	2% FeCl_3	96
6	1,5% FeCl_3	87
7	1% FeCl_3	77
8	0,5% FeCl_3	59

A $\text{Fe}_2(\text{acac})_3$ és FeF_3 vasforrások mellett a konverzió egy óra alatt nem érte el a 10%-ot (1.,2. sor). A vas-klorid bizonyult katalizátorként a legaktívabbnak, 2 mol% alkalmazásával 96% konverziót mértünk egy óra után (5. sor). Mennyiségének csökkentésére érzékeny volt a reakció, 1,5%-ra csökkentve 87% konverziót, 0,5% mellett pedig már csak 59% konverziót mértünk (5-7 sor). A vas-szulfát és vas-nitrát sók szintén hatékonyak voltak fluorén oxidációjában, 2 mol%-os mennyiségben 82% illetve 70% konverziót eredményeztek egy óra alatt (3., 4. sor). A vas-szulfát és vas-klorid katalitikus aktivitását részletesebben is összehasonlítottuk fluorén (176) és a kevésbé reaktív etil-benzol (178) oxidációjában (94. ábra) amelyekből a megfelelő ketonok (179, 177) keletkeztek.

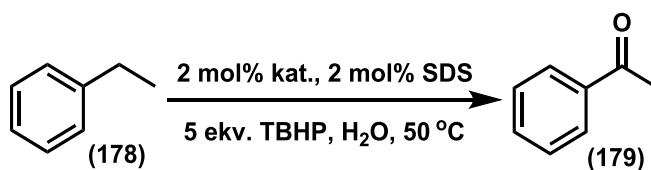




94. ábra FeCl₃ és Fe₂(SO₄)₃ aktivitása etil-benzol oxidációjában

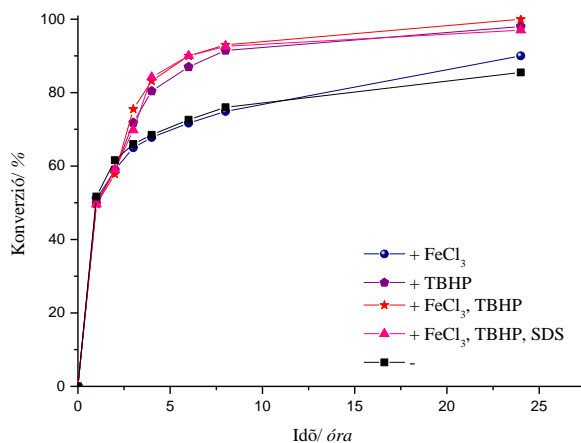
A fluorén (176) esetében ismét megmutatkozott a FeCl₃/SDS rendszer kiemelkedő aktivitása a reakció kezdeti szakaszában. A 15 perc után vett minta analízise 90% feletti konverziót mutatott, ami azonban nem emelkedett tovább. Fe₂(SO₄)₃ katalizátor mellett 15 perc után csupán 40% körüli konverziót mértünk, egy óra után viszont 100%-os volt az átalakulás. Etil-benzol (178) szubsztrát oxidációja során a kezdeti konverzió megegyezett FeCl₃ és Fe₂(SO₄)₃ katalizátor esetén. Ebben a reakcióban is Fe₂(SO₄)₃ mellett egyenletesen növekvő konverziógörbét tapasztaltunk, azonban a reakció 70% konverziónál megállt.

Kísérleteink azt mutatják, hogy vas-klorid jelenlétében gyorsan képződik a peroxidból az oxidációt végző speciesz, mely a szubsztrát reaktivitásától függő mértékben hasznosul a reakció kezdeti szakaszában, majd a rendszer kimerül. A vas-szulfát hatására egyenletesebb a peroxid bomlása így a rendszer hosszabb ideig aktív marad. Az átalakítás hatékonyságának növelése érdekében megvizsgáltuk, hogy két óra után a különböző reagensek pótlása hogyan hat a reakciósebességre etil-benzol reakciójában (95. ábra).



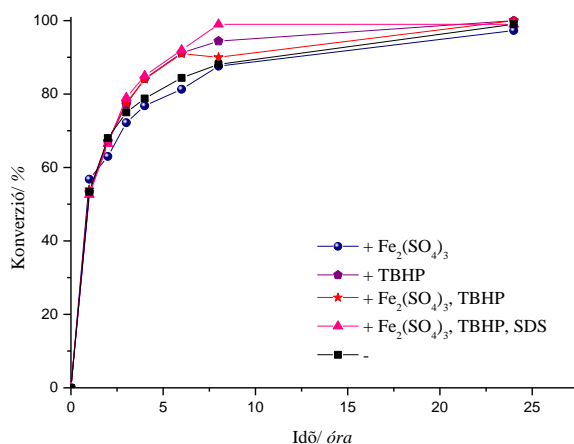
95. ábra Etil-benzol oxidációja

Köveltük az oxidáció időbeni lefutását 2 mol% FeCl_3 illetve $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ katalizátor mellett úgy, hogy a reakcióelegyben 2 óra után a kiindulási mennyiségben pótoltuk a vaskatalizátort, TBHP-t, vaskatalizátort + TBHP-t vagy vaskatalizátort + TBHP-t és SDS-t.



96. ábra Különböző reagensek pótlása két óra után FeCl_3 katalizátor esetén

Vas-klorid katalizátor mellett (96. ábra) 2 óra után megugrott a reakciósebesség azoknál a reakcióknál, melyhez TBHP-t adtunk (◆★▲). A TBHP mellett az FeCl_3 (★) illetve SDS (▲) pótlása nem növelte tovább a reakciósebességet. Kizárólag a katalizátort pótolva változatlan görbét kaptunk (●). Ez alátámasztja azt a feltételezést, miszerint az FeCl_3 esetében mért görbék a gyors peroxid-bomlás miatt futnak hamar telítésbe



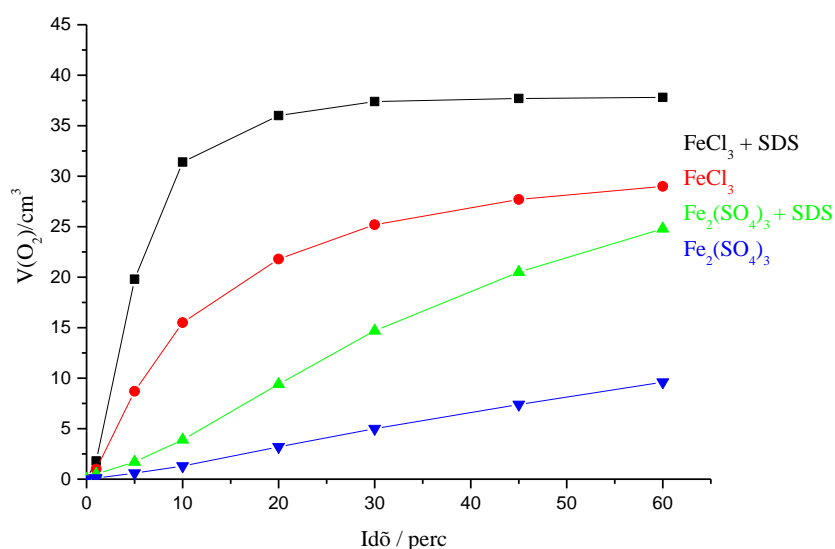
97. ábra Különböző reagensek pótlása két óra után $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ katalizátor esetén

Vas-szulfát katalizátor esetén (97. ábra) is tapasztaltunk konverzióemelkedést azoknál a reakcióknál, melyekhez két óra után TBHP-t adtunk, de kisebb mértékben. Ennél a kísérletsorozatnál sem volt hatása a két óra után hozzáadott $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ -nak illetve SDS-nek.

5.2.4. Oxigéngáz fejlődés vizsgálata, mechanizmus javaslat

Az előző fejezetekben ismertetett kísérletek során oxigéngáz fejlődést tapasztaltunk, mely összefüggésbe hozható a peroxid bomlásával, a katalizátorrendszer aktivitásával. Az oxidációs folyamatok során képződő oxigéngáz mennyiségét ezért gázbürettás kísérletekkel követtük.

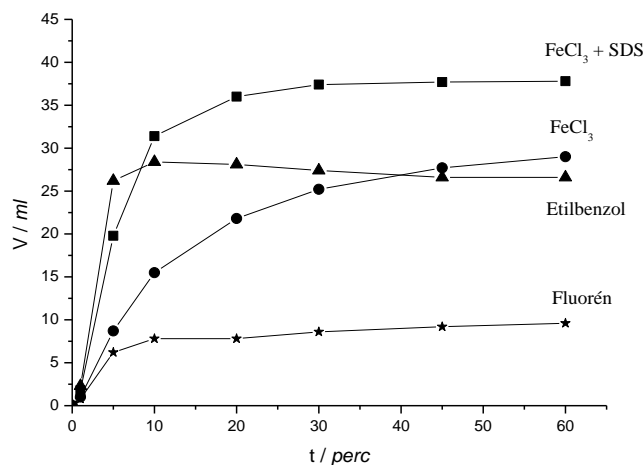
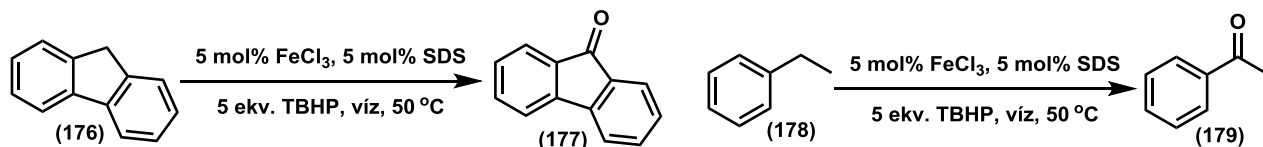
Az eddigi kísérletekben használt FeCl_3 és $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ katalizátorok és a TBHP kölcsönhatását vizsgáltuk SDS mellett és anélkül (98. ábra). Mindkét vasforrás esetén azt tapasztaltuk, hogy SDS jelenlétében több oxigéngáz fejlődik, azaz gyorsabb a peroxid bomlása. Ez bizonyítja, hogy a detergensnek nem csak egy általános fázistranszfer szerepe lehet az oxidációs reakcióban, hanem a vassal komplexet képezve elősegíti az oxigén keletkezését a szerves peroxidból.



98. ábra TBHP kölcsönhatása katalizátorrendszerekkel

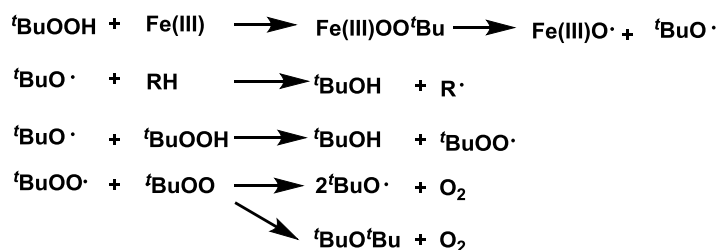
A kapott görbék alakja megegyezik a benzil helyzetű metilén csoport oxidációjával járó reakciókban mért konverziógörbékkel. FeCl_3 esetében gyors kezdeti oxigéngáz fejlődést követően 20 perc után telítésbe fut a görbe (98. ábra). $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ hatására egyenletes gázfejlődést tapasztaltunk és közel lineáris idő/ $V(\text{O}_2)$ függvényt kaptunk. Ez alapján feltételezhető, hogy az oxidációs reakcióban a katalizátor aktivitása összefügg peroxid-bontó képességével. Kérdésként merül fel, hogy a szubsztrátba épülő oxigén a peroxidból képződő oxigéngázból vagy egyéb Fe-O kötést tartalmazó intermediérből származik-e. Ennek

eldöntésére mértük fluorén és etil-benzol reakciója során képződő oxigéngáz mennyiségét (99. ábra).



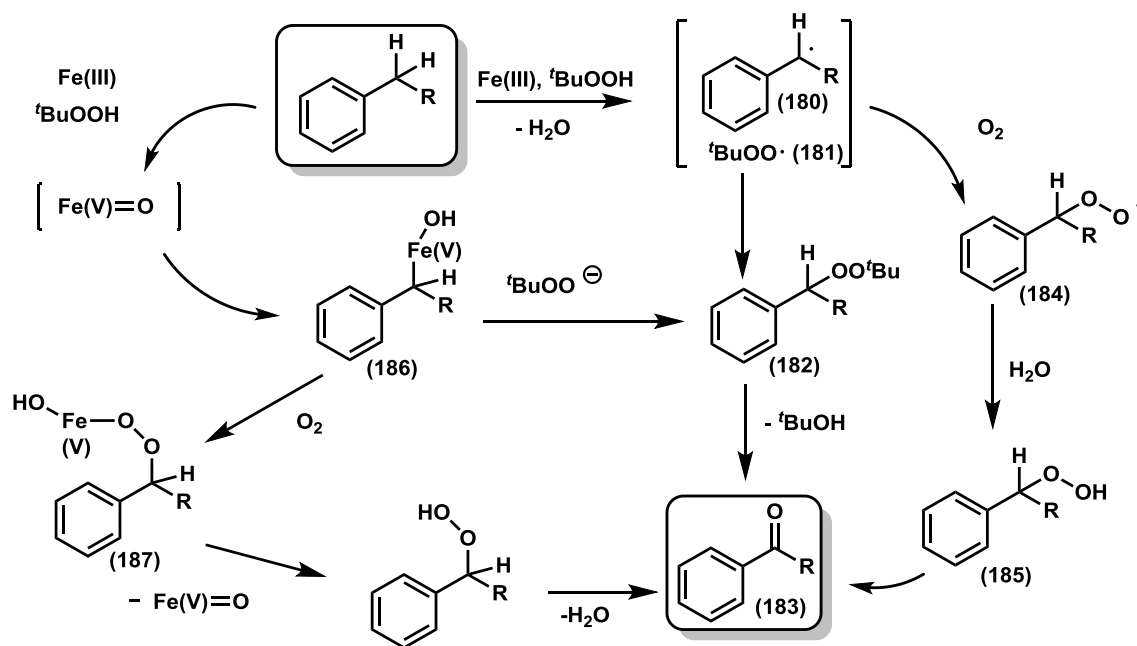
99. ábra Oxigéngáz fejlődés FeCl₃ katalizátor mellett szubsztrátok jelenlétében és anélkül

A szubsztrátok jelenlétében reaktivitásuknak megfelelő mértékben lecsökken az oxigéngáz fejlődés. Ez arra enged következtetni, hogy a katalizátor hatására peroxidból képződő oxigénátvivő intermedier feleslegének rekombinációja révén szabadul fel oxigéngáz (100. ábra).



100. ábra TBHP Fe(III) katalizált bomlása

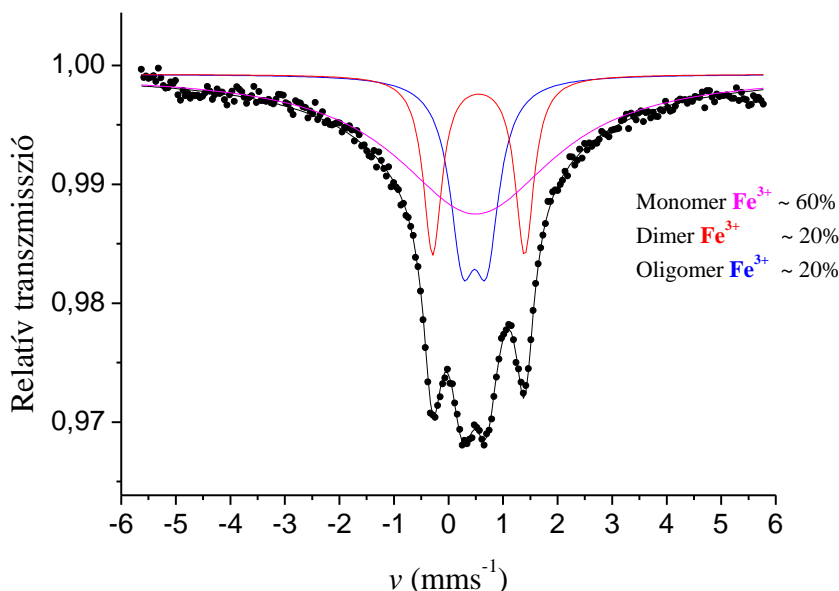
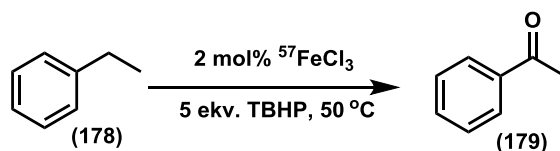
Az etil-benzol oxidációja során a felszabadult oxigéngáz mennyisége kis mértékben csökken, ez alapján az oxigén lassú folyamatban visszaoldódhat és felhasználódhat a reakcióban. Eredményeink és az irodalmi példák alapján javasolt mechanizmust mutatja a 101. ábra.



101. ábra Javasolt reakciómechanizmus vaskatalizált benzil helyzetű oxidációra

A vas és peroxid kölcsönhatásából képződhetnek Fe-O kötést tartalmazó intermedierek (A út) illetve gyökök (B út). Az ábra jobb oldalán látható gyökös folyamatban (B út) képződhet alkil (180) illetve peroxid gyök (181), melyekből vegyes peroxid (182) képződésén keresztül kapjuk a ketont (183). A gyökök oxigéngázzal reagálva a 184, 185 intermediereken keresztül is szolgáltatathatják az oxovegyületet. Az A út érvényesülése esetén képződik egy +5 oxidációs állapotú Fe=O intermedier, melyre addicionál a szubsztrát és Fe-C kötés alakul ki (186). A vas-szén kötést tartalmazó intermedier tBuOO⁻ jelenlétében a 182 vegyes peroxiddá alakulhat, mely bomlásával ketonhoz jutunk. A 186 intermedier Fe-O kötésébe oxigéngáz épülhet (187) majd Fe(V)=O és H₂O kilépésével szolgáltatja a ketont.

A +5 oxidációs állapotú intermedier kimutatására együttműködésben Mössbauer spektroszkópiás méréseket végeztünk etil-benzol oxidációja során vasforrásként 0.01M ⁵⁷FeCl₃ oldatot alkalmazva. A reakcióelegyből vett minta Mössbauer spektrumát mutatja a 102. ábra.



102. ábra Etil-benzol oxidációja $^{57}\text{FeCl}_3$ katalizátor jelenlétében

A magenta színnel jelölt szingulettel közelített alspektrum monomer Fe^{3+} ionok jelenlétét jelzi. A kék színű dublett komponens (A komponens) paraméterei alapján tipikus oligomer/polimer állapotú Fe^{3+} . A piros színű, nagy kvadrupólus-felhasadást mutató járulék („B” komponens) irodalmi adatok alapján oxo-hídon összekötött dimer, ami közelítőleg a $[\{\text{Fe}^{3+}(\text{ligandum})\}_2(\mu\text{-O})]^{n-}$ képlettel írható le. A viszonylag magas izomereltolódás miatt azt is feltételezhetjük, hogy ebben a dimerben oxo-híd helyett egy peroxo-híd alakul ki, azonban erre nincsenek összehasonlító irodalmi adatok. Összességében elmondható, hogy a mérési módszerrel érzékelhető koncentrációban nincs jelen magas oxidációs állapotú vas a reakcióelegyben. A katalízis mechanizmusa szempontjából lényeges a dimer komponens megjelenése, mivel közelítőleg az összes vas 20%-át teszi ki. Ez alátámasztja Bolm feltételezését, miszerint a katalízis dimer vas komplexeken keresztül zajlik (lásd **58. ábra**)

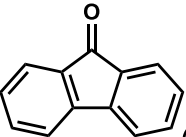
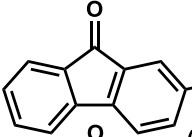
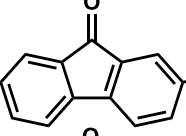
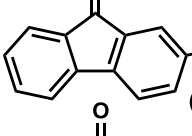
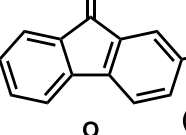
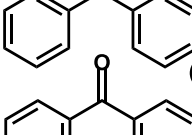
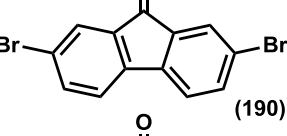
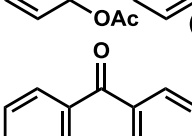
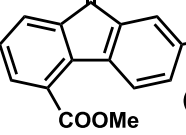
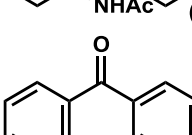
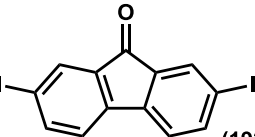
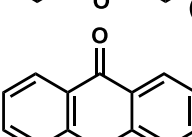
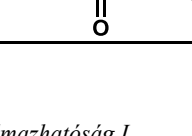
5.2.5. Vaskatalizált benzil helyzetű oxidáció kiterjeszthetőségének vizsgálata

A vaskatalizált benzil helyzetű oxidáció körülményeinek optimalizálását követően elvégeztük a reakció kiterjeszthetőségének, szintetikus alkalmazhatóságának vizsgálatát is. A szubsztrátok oxidációjának kivitelezése és az oxidált termék izolálása mellett mindegyik esetben ellenőriztük, hogy az SDS reakciósebesség növelő hatása megnyilvánul-e. Az

oxidációt elvégeztük minden szubsztráton SDS jelenlétében és anélkül, a reakcióelegyekből 5 óra után vett mintákban GC/MS-el mért konverziók láthatóak a táblázatokban a megfelelő oszlopokban.

Két aromás gyűrűhöz kapcsolódó benzil helyzetű szénatomot tartalmazó molekulák jó termeléssel szolgáltatták a ketonokat (103. ábra).

$$\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}' \xrightarrow[\text{TBHP, H}_2\text{O, 50 } ^\circ\text{C}]{\text{'Fe', SDS}} \text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}'$$

Termék	Konverzió 5 h után	Reakció idő/h	Termelés/ %	Termék	Konverzió 5 h után	Reakció idő/h	Termelés/ %
 (177)	20/100	3	99	 (193)	10/74	24	53
 (188)	0/52	5	79	 (194)	0/20	24	64
 (189)	16/90	24	86	 (195)	33/93	24	90
 (190)	5/9	24	95	 (196)	47/58	24	28
 (191)	7/100	24	85	 (75)	39/87	24	62
 (192)	-	24	0	 (197)	36/100	24	97
				 (198)	40/100	24	88

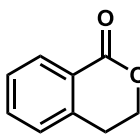
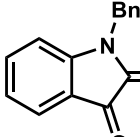
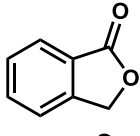
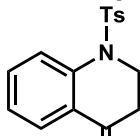
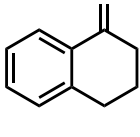
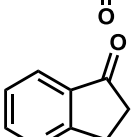
103. ábra Alkalmazhatóság I.

A fluorenont kitűnő termeléssel izoláltuk két óra után a reakcióelegyből (177, 99%). Az aromás gyűrűn lévő szubsztituensek erősen befolyásolták az oxidáció sebességét. A kettes helyzetben halogénezett származékok (188, 189; 79%,86%), valamint a 2,7-dibróm-fluorén (190, 95%) és a 7-jódfluorén-4-karboxilát (191, 85%) jó hozamú átalakításához 24 óra volt szükséges. A 2,7-dijód származék pedig egyáltalán nem reagált az oxidáció körülményei

között (**192**, 0%). Az oxidáció teljes mértékben szelektív volt a benzil helyzetre kettes (**193**, 53%) és hármás (**194**, 64%) kötést tartalmazó szusztrátokon. Kitűnő termeléssel nyertünk benzofenont (**195**, 90%). Az aromás gyűrűn lévő szubsztituensek ennél a váznál is befolyásolták a termeléseket. Az *N*-(2-benzoilfenil)-acetamidot a palládiumkémiaiában tapasztaltnál hasonló termeléssel állítottuk elő (**75**, 62%). Az acetamid-részt acetátra cserélve a termelés 28 %-ra csökkent (**196**). A xantén esetében viszont a benzofenonhoz hasonló reaktivitást tapasztaltunk (**197**, 97%). A 9,10-dihidroantracénból megfelelő TBHP mennyiség jelenlétében kizárólag a dion képződött (**198**), melyet 88%-os termeléssel izoláltunk.

A két benzil helyzetű szénatomot tartalmazó szusztrátok oxidációjában a körülmények megfelelő megválasztásával szabályozható volt, hogy a főtermék a dion vagy az egyszeresen oxidált forma legyen. (104. ábra). Az izokromán és 1,3-dihidrobenzofurán oxidációja nagyon gyorsnak bizonyult, ezért a reakciót 10 perc után leállítottuk a termékelegy képződésének elkerülésére (**199**, **200**; 28%, 33%). Hosszabb reakcióidő alatt anhidridek keletkeztek, melyek a vizes közegben dikarbonsavvá bomlottak. Az 1,2,3,4-tetrahidronaftalin esetében nem tapasztaltunk ilyen heves reakciót, a 3,4-dihidronaftalin-1(2H)-ont 26% termeléssel izoláltuk (**201**).

$$\text{Ar-CH}_2\text{-R} \xrightarrow[\text{TBHP, H}_2\text{O, 50}^\circ\text{C}]{\text{Fe, SDS}} \text{Ar-C(=O)-R}$$

Termék	Konverzió 5 h után	Reakció idő/h	Termelés/ %	Termék	Konverzió 5 h után	Reakció idő/h	Termé- %
 (199)	27/92	10 min	28	 (202)	-	24	21
 (200)	35/100	10 min	33	 (203)	3/22	24	30
 (201)	29/67	24	26	 (204)	0/3	24	-

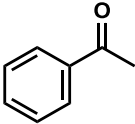
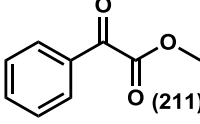
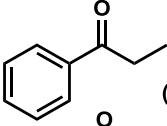
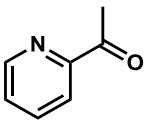
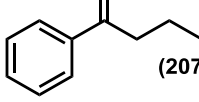
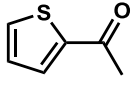
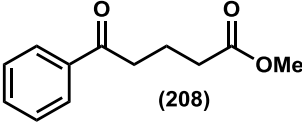
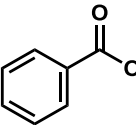
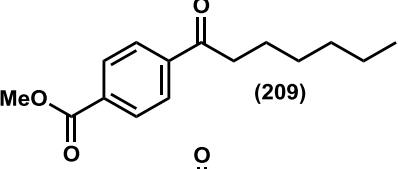
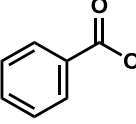
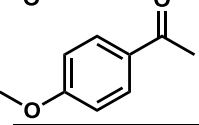
104. ábra Alkalmazhatóság II

1-benzilindolinból az oxidáció körülményei között kizárólag a kétszeresen oxidált benzilindol-2,3-diont izoláltuk (**202**, 21%), míg az 1-tolil-1,2,3,4-tetrahidrokinolinból csak a benzil helyzetben oxidált termék keletkezett, melyet 30%-os termeléssel izoláltunk (**203**). 6,7-

dihidro-5*H*-ciklopenta-[b] piridin esetében a konverzió 64%-os volt, de a többféle oxidált származék elegyből nem tudtunk főterméket izolálni (**204**).

A kevésbé elektrondús, nem aktivált benzil helyzetű szénatomot tartalmazó szubsztrátok kisebb reaktivitásúak voltak az oxidációban, általában hosszabb reakció idő alatt közepes termeléssel szolgáltatták a ketonokat. Etil-benzolból 75% termeléssel izoláltunk acetofenont (**205**), a hosszabb szénláncot tartalmazó propilbenzol és butilbenzol 42% és 43% hozammal adta a megfelelő ketonokat (**206**, **207**) (105. ábra).

$$\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{R} \xrightarrow[\text{TBHP, H}_2\text{O, 50 } ^\circ\text{C}]{\text{Fe, SDS}} \text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$$

Termék	Konverzió 5 h után	Reakció idő/h	Termelés/ %	Termék	Konverzió 5 h után	Reakció idő/h	Termelés/ %
 (205)	28/72	24	75 98(b)	 (211)	2/49	24	80
 (206)	27/49	24	42	 (212)	-	24	0
 (207)	26/47	24	43	 (213)	50/63	3	33
 (208)	-	24	42	 (214)	18/100	24	46
 (209)	-	24	40	 (214b)	0/93	24	41
 (210)	24/73	2.5	40g				

105. ábra Alkalmazhatóság III.

A szénláncon lévő szubsztituens nem befolyásolta a reakciót (**208**), az aromás gyűrűn lévő elektronszívó (**209**) és elektronküldő (**210**) szubsztituens esetén is hasonló termeléseket kaptunk. A heteroaromás szubsztrátok közül a 2-etilpiridin reakciójában nyomnyi terméket azonosítottunk GC-MS-el (**212**). 2-etiltiofént sikeresen vittünk reakcióba és 33% termeléssel izoláltuk a 1-(tiofén-2-il)-etan-1-ont (**213**). Hidroxilcsoportot tartalmazó benzil helyzetű metilén csoportot is sikeresen oxidáltunk, és előállítottunk benzil alkoholból benzoesavat

(**214**), és 1-fenil-1-etanolból acetofenont (**205b**). Benzil-cianid oxidációja is végbement benzil helyzetben, de a termék az alkalmazott reakciókörülmények között hidrolizált benzoesavvá (**214b**).

A táblázatokban feltüntetett 5 óra után SDS jelenlétében mért konverzióértékek minden esetben magasabbak az SDS nélküli reakciókban mértel. Az eredmények alapján megállapítható, hogy SDS hatása általános, független az oxidálandó szubsztrát tulajdonságaitól.

A vaskatalizált benzil helyzetű oxidáció alkalmazhatóságának vizsgálata során a reakciókörülményeket a szubsztrátok tulajdonságaitól függően kis mértékben változtattuk. Az egyes ketonok előállításának pontos körülményeit a Kísérleti rész című fejezetben ismertetem.

6. Összefoglalás

Aminobenzofenon származékok előállítása kapcsán részletesen tanulmányoztuk a vizes közegű átmenetifémkatalízis lehetőségeit, jellemzőit. Tapasztaltuk az általunk vizsgált reakciókban a felületaktív anyagok reakciósebességre gyakorolt pozitív hatásait, felhasználásával alacsony hőmérsékleten tudtuk kivitelezni a reakciókat számos különböző szubsztráton. Hatékony módszereket fejlesztettünk ki, melyekkel változatos szerkezetű karbonilvegyületek állítottunk elő.

Megvalósítottuk acetamid származékok irányított orto helyzetű acilezését vizes közegben szobahőmérsékleten és a kevésbé reaktív szubsztrátok esetén 40 °C-on. Az optimált körülmények kompatibilisek voltak az irányító csoport létrehozásával és eltávolításával. Kiviteleztük egy-edény eljárásban az anilinek acilezését a palládiumkatalizált C-H kapcsolással illetve a védőcsoport hidrolízisével szekvenciálisan a köztes termékek izolálása nélkül. A módszerekkel reakcióba vittünk elektronszívó, elektronszállító csoportokkal ellátott anilinszármazékokat, benzaldehydeket. Acilező reaktánsként alifás butiraldehid és heteroaromás tiofén-2-karboxaldehid is hatékony volt. A reakció mechanizmusának vizsgálatára elvégeztünk több kísérletet és elméleti kémiai számításokat, melyek alapján mechanizmust javasoltunk.¹⁰⁴

A vaskatalizált benzil helyzetű oxidációban az SDS/víz közeg kiemelkedő aktivitása szintén enyhe reakciókörülményeket tett lehetővé, az oxidációkat 50 °C-on kiviteleztük 2 mol% katalizátor jelenlétében. Elvégeztük az optimálást katalizátorra, tenzidre és oxidálószerre. A kifejlesztett körülmények alkalmazásával előállítottunk alifás láncot és gyűrűt, heteroatomot, heterociklust tartalmazó aromás karbonilvegyületeket. A reakció telítetlen kötés jelenlétében is teljes mértékben szelektívnek bizonyult a benzil helyzetre. A tenzidre irányuló vizsgálataink kimutatták, hogy az SDS a vassal komplexet képezve hozzájárul a katalizátor aktív formájának kialakításához. Kísérleteink alapján reakciómechanizmust javasoltunk.¹⁰⁵

7. Summary

In the course of our studies on the preparation of aminobenzophenon derivatives, we investigated closely the nature and potential of aqueous transition-metal catalysis. In the examined aqueous reactions we observed a high accelerating effect of surfactant, which resulted in mild reaction conditions and low temperature. We prepared various carbonyl compounds with the enhanced reaction conditions in hand.

We accomplished the ortho acylation of acetamide derivatives in aqueous media at room temperature or at 40 °C in the case of less active substrates. The optimized conditions were compatible with the preparation and removal of the directing group, hence we implemented the acylation of anilines, palladium catalyzed coupling and the hydrolysis of the directing group sequentially one-pot, without the isolation of any intermediate product. We successfully reacted electron rich and electron deficient acetamides as well as benzaldehydes. The aliphatic butyraldehyde and the heteroaromatic 2-thiophene carboxaldehyde was also suitable as an acylating agent. Experiments and theoretical calculations were made for exploring the reaction mechanism.

The aqueous media in the presence of surfactant also highly accelerated the iron catalyzed benzylic oxidation, the reaction took place at 50 °C in the presence of 2 mol% catalyst in case of several substrates. We optimized the reaction conditions to the catalyst, surfactant and solvent. We synthesized several aromatic carbonyl compound containing aliphatic chains and rings, heteroatoms and heteroaromatic moieties. The reaction of unsaturated aromatic compounds proved to be completely selective to the benzylic oxidation. Our experiments revealed that the SDS interacting with the iron complex takes part in the formation of the active form of the catalyst.

8. Kísérleti rész

A laboratóriumi munka során kereskedelmi forgalomban kapható kiindulási anyagokat használtunk előzetes tisztítás nélkül, egyéb esetben jelezve van a kiindulási anyag előállítása. A vékonyréteg kromatográfiát Merck DC VRK lapokon végeztük, 0,25 mm-es Kieselgel 60, F254 bevonattal 254 nm-es UV lámpával történő előhívással, hexán-EtOAc elegy eluensel. A ^1H és ^{13}C NMR spektrumokat Bruker Avance 250 MHz PFT spektrométeren vettük fel, CDCl_3 és deuterált DMSO oldatban. A kémiai eltolódásokat ppm-ben, a csatolási állandókat [J]=Hz-ben adtuk meg az oldószer jeleinek standardként való felhasználásával (s: szingulett, d: dublett, t: triplett, m: multiplett). Az IR spektrumokat Bruker IFS55 készülékkel készítettük gyémánt ATR feltétellel. A GC-MS méréseket egy Agilent 6890N gázkromatográf (30 m hosszú 0,25 mm belső átmérőjű kolonna 0,25 μm HP-5MS bevonattal, He vivőgáz alkalmazása mellett) és Agilent 5973 tömegspekrométer (Ion forrás: EI+, 70eV, 230 °C; interfész: 300 °C) kombinált készülék segítségével végeztük. Olvadáspontokat Büchi 501 készülékkel határoztunk meg. A nagy felbontású tömegspektrumokat (HRMS) Agilent 6210 TOF (Time of Flight) tömegspektróméterrel vettük fel.

8.1. Acetamidok palládiumkatalizált orto helyzetű acilezése

8.1.1. Acetanilidek szintézise

A kapcsoláshoz szükséges acetanilideket Fagnou publikációja alapján gyártottuk.¹⁰⁶ Gömblombikba mértük az anilinszármazékot (15 mmol, 1 ekv.), majd szeptummal lezártuk és átöblítettük argonnal. A szeptumon keresztül hozzáadtunk 41 mL DCM-t majd 1.7 mL (18 mmol, 1.2 ekv.) ecetsavanhidridet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük, a konverziót VRK-val ellenőriztük. A kiindulási anyag elfogyása után az elegyet telített nátrium-karbonát oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket hexán-etil-acetát elegyből kristályosítottuk át.

8.1.2. Reakciókörülmények optimalálása

A reaktánsok mennyiségére történő optimalálás

4 mL-es csavaros kupakkal és keverőbabával ellátott üvegbe mértünk x mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, x mol% SDS-t, és az acetanilidet (67 mg, 0.5 mmol, 1 ekv.). 0.5 mL víz hozzáadása után, kevertetés közben az elegyhez mértünk x mol% TFA-t és x ekvivalens benzaldehidet. Végül az oxidálószer TBHP hozzáadása után lezártuk az üvegcsét, és szobahőmérsékleten

kevertettük a reakcióelegyet. A konverziók megállapítására mintát vettünk és GC-vel analizáltuk.

Szerves oldószerek vizsgálata a reakcióban

4 mL-es csavaros kupakkal és keverőbabával ellátott üvegbe mértünk 4.2 mg (0.0125 mmol, 5 mol%) Pd(TFA)₂-t és 34 mg (0.25 mmol, 1 ekv.) acetanilidet. 0.25 mL oldószer hozzáadása után, kevertetés közben az elegyhez mértünk 51 µL (0.5 mmol, 2 ekv.) benzaldehidet. Végül az oxidálószer 91 µL TBHP (0.5 mmol, 2 ekv. 5-6M dekános oldat) hozzáadása után lezártuk az üvegcsét, és szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. A konverziók megállapítására mintát vettünk és GC-vel analizáltuk.

Reakciók különböző peroxidok jelenlétében

4 mL-es csavaros kupakkal és keverőbabával ellátott üvegbe mértünk 2.7 mg (0.0125 mmol, 5 mol%) Pd(OAc)₂-t, 3.6 mg (0.0125 mmol, 5 mol%) SDS-t, és 34 mg (34 mg, 0.25 mmol, 1 ekv.) acetanilidet. 0.25 mL víz hozzáadása után, kevertetés közben az elegyhez mértünk 5 µL (0.07 mmol, 26 mol%) TFA-t és 51 µL (0.5 mmol, 2 ekv.) benzaldehidet. Végül az oxidálószer 63 µL TBHP (0.5 mmol, 2 ekv. 70 w/w% vizes oldat) hozzáadása után lezártuk az üvegcsét, és szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. A konverziók megállapítására mintát vettünk és GC-vel analizáltuk.

8.1.3. Felületaktív anyag szerepének vizsgálata

4 mL-es csavaros kupakkal és keverőbabával ellátott üvegbe mértünk 5.4 mg (0.025 mmol, 5 mol%) Pd(OAc)₂-t, x mol% tenzidet, és 67 mg (0.5 mmol, 1 ekv.) acetanilidet. 0.5 mL víz hozzáadása után, kevertetés közben az elegyhez mértünk 10 µL (0.13 mmol, 26 mol%) TFA-t és 102 µL (1 mmol, 2 ekv.) benzaldehidet. Végül az oxidálószer 125 µL TBHP (1 mmol, 2 ekv. 70 w/w% vizes oldat) hozzáadása után lezártuk az üvegcsét, és szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. A konverziók megállapítására mintát vettünk és GC-vel analizáltuk.

8.1.4. Savhatás vizsgálata

Különböző trifluoracetátion források mellett végzett kísérletek

4 mL-es csavaros kupakkal és keverőbabával ellátott üvegbe mértünk 0.025 mmol (5 mol%) palládiumsót, 7.2 mg (0.025 mmol, 5 mol%) SDS-t, és 67 mg (0.5 mmol, 1 ekv.) acetanilidet. 0.5 mL víz hozzáadása után, kevertetés közben az elegyhez mértünk 0.26 mmol (26 mol%) segédanyagot és 102 µL (1 mmol, 2 ekv.) benzaldehidet. Végül az oxidálószer 125

μL TBHP (1 mmol, 2 ekv. 70 w/w% vizes oldat) hozzáadása után lezártuk az üvegcsét, és szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. A konverziók megállapítására mintát vettünk és GC-vel analizáltuk.

Különböző savak mellett végzett kísérletek

4 mL-es csavaros kupakkal és keverőbabával ellátott üvegbe mértünk 5.4 mg (0.025 mmol 5 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, 7.2 mg (0.025 mmol, 5 mol%) SDS-t, és 67 mg (0.5 mmol, 1 ekv.) acetanilidet. 0.5 mL víz hozzáadása után az elegyhez mértünk kevertetés közben 0.26 mmol (26 mol%) savat és 102 μL (1 mmol, 2 ekv.) benzaldehidet. Végül az oxidálószer 125 μL TBHP (1 mmol, 2 ekv. 70 w/w% vizes oldat) hozzáadása után lezártuk az üvegcsét, és szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. A konverziók megállapítására mintát vettünk és GC-vel analizáltuk.

8.1.5. Szubsztituenshatás tanulmányozása

4 mL-es csavaros kupakkal és keverőbabával ellátott üvegbe mértünk 5.4 mg (0.025 mmol 5 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, 7.2 mg (0.025 mmol, 5 mol%) SDS-t, és 0.5 mmol acetanilidszármazékot (1 ekv.). 0.5 mL víz hozzáadása után kevertetés közben az elegyhez mértünk 10 μL (0.13 mmol, 26 mol%) TFA-t, 1 mmol (2 ekv.) aldehidet. Végül az oxidálószer 125 μL TBHP (1 mmol, 2 ekv. 70 w/w% vizes oldat) hozzáadása után lezártuk az üvegcsét, és 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. A konverziók megállapítására mintát vettünk és GC-vel analizáltuk.

8.1.6. Palládium-komplex előállítása

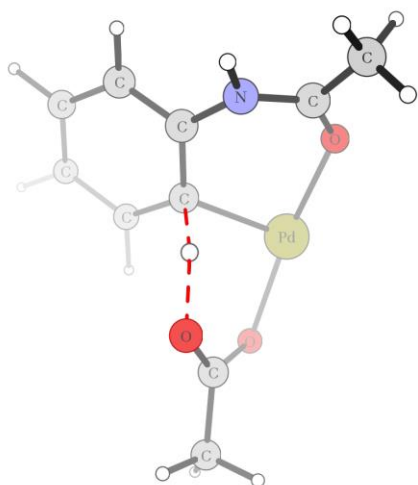
4 mL-es csavaros kupakkal és keverőbabával ellátott üvegbe mértünk 135 mg (1 mmol, 1 ekv.) acetanilidet, 224.5 mg (1 mmol, 1 ekv.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, majd 2 mL DCM hozzáadása után 64 μL (0.83 mmol, 0.83 ekv.) TFA-t. Az elegyet fél órán át 40 °C-on kevertettük, majd bepárlás után 1 mL hexánt hozzáadva további 2 órán keresztül szobahőmérsékleten. A kivált csapadékot szűrtük, hexánnal mostuk.

A röntgenidiffrakciós mérést és az adatok kiértékelését az MTA TTK Intézetében Kudar Veronika és Czugler Mátyás végezték.

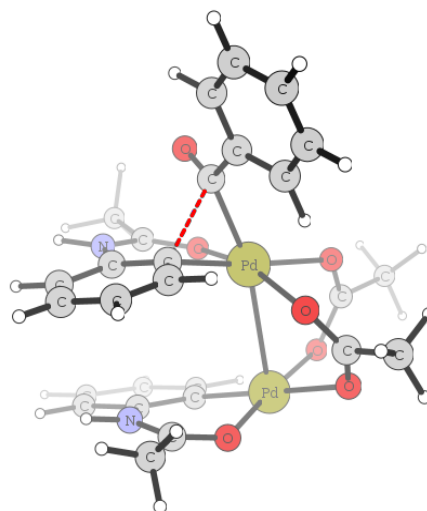
Atom 1	Atom 2	Távolság / Å	Atom 1	Atom 2	Távolság / Å	Atom 1	Atom 2	Távolság / Å
PD11	PD22	2.8787	N11	C11	1.3320	C16	C17	1.3899
PD11	O11	2.0037	N11	C13	1.4291	C17	C18	1.4165
PD11	O12	2.1945	N21	C21	1.3322	C19	C20	1.5417
PD11	O13	2.0501	N21	C23	1.4376	C21	C22	1.5216
PD11	C18	1.9574	F11	C20	1.3338	C23	C24	1.4019
PD22	O21	1.9958	F12	C20	1.3104	C23	C28	1.3821
PD22	O22	2.1759	F13	C20	1.3181	C24	C25	1.3890
PD22	O23	2.0685	F14	C30	1.3093	C25	C26	1.4070
PD22	C28	1.9755	F15	C30	1.3168	C26	C27	1.3800
O11	C11	1.2497	F16	C30	1.3436	C27	C28	1.4093
O12	C19	1.2492	C11	C12	1.5156	C29	C30	1.5499
O13	C29	1.2503	C13	C14	1.4100			
O21	C21	1.2555	C13	C18	1.3942			
O22	C29	1.2490	C14	C15	1.4017			
O23	C19	1.2450	C15	C16	1.4006			

Atom 1	Atom 2	Atom 3	Szög / °	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Szög / °	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Szög / °
C19	O23	PD22	122.61	C11	O11	PD11	126.65	O11	PD11	C18	92.88
C19	O12	PD11	122.74	N11	C11	O11	125.50	C18	PD11	O13	91.92
O23	C19	C20	115.23	C13	N11	C11	127.16	C29	O22	PD22	120.24
C25	C24	C23	118.96	PD22	O21	C21	127.37	C29	O13	PD11	124.01
C24	C25	C26	119.68	C21	N21	C23	127.21	C28	PD22	PD11	98.19
C25	C26	C27	120.23	O21	C21	N21	124.43	O22	PD22	PD11	80.26
C26	C27	C28	120.99	F13	C20	C19	113.21	O23	PD22	PD11	dec.84
C27	C28	C23	117.78	F11	C20	C19	111.52	O21	PD22	PD11	97.56
C28	C23	C24	122.34	F12	C20	C19	111.26	C18	C13	C14	122.12
C24	C23	N21	113.81	O13	C29	O22	130.86	C14	C15	C16	118.92
C23	C28	PD22	122.47	O23	C19	O12	130.55	C16	C17	C18	121.22
O21	PD22	C28	91.85	N11	C13	C14	113.78	F15	C30	C29	111.19
C28	PD22	O23	94.57	C13	C14	C15	119.58	C11	O11	PD11	126.65
O23	PD22	O22	87.57	C15	C16	C17	120.90	F16	C30	C29	110.45
O22	PD22	O21	okt.86	C17	C18	C13	117.23	F14	C30	C29	112.56
O13	PD11	PD22	82.66	C18	C13	N11	124.11	C22	C21	N21	117.08
C18	PD11	PD22	101.21	PD11	C18	C17	120.74				
O11	PD11	PD22	99.65	O12	PD11	O13	89.39				
O11	C11	C12	118.42	O12	PD11	O11	85.80				

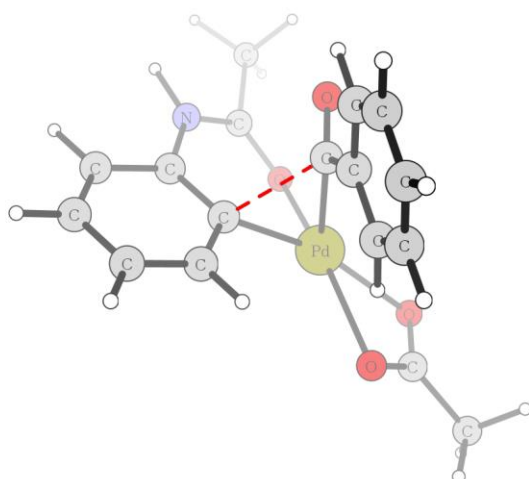
8.1.7. Elméleti kémiai számítások



TS1



TS2b



TS2m

M06 functional, G09 package.

Bázis: főcsoportbeli elemekre 6-31+G*, palládiumra LANL2DZ

aug-cc-pVDZ-pp basis set.

8.1.8. Benzoilfenil-acetamid származékok szintézise acetanilidszármazékokból

Módszer A

4 mL-es csavaros kupakkal és keverőbabával ellátott üvegbe mértünk 11 mg (0.05 mmol, 5 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, 14.4 mg (0.05 mmol, 5 mol%) SDS-t, és 1 mmol (1 ekv.) acetanilidszármazékot. 1 mL víz hozzáadása után kevertetés közben az elegyhez mértünk 20 μL (0.26 mmol, 26 mol%) TFA-t és 2 mmol (2 ekv.) aldehidet. Végül az oxidálószer 250 μL TBHP (2 mmol, 2 ekv. 70 w/w% vizes oldat) hozzáadása után lezártuk az üvegcsét, és 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. A reakcióidő leteltével a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és csökkentett nyomáson bepároltuk. A terméket oszlopkromatográfiával választottuk el különböző arányú hexán/etil-acetát eluensek alkalmazásával. A további tisztítások az anyag karakterizálásánál vannak jelezve.

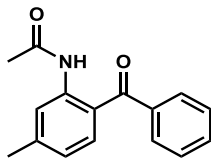
Módszer B

4 mL-es csavaros kupakkal és keverőbabával ellátott üvegbe mértünk 16.8 mg (0.075 mmol, 7.5 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, 21.6 mg (0.075 mmol, 7.5 mol%) SDS-t, és 1 mmol (1 ekv.) acetanilidszármazékot. 1 mL víz hozzáadása után, kevertetés közben az elegyhez mértünk 30 μL (0.39 mmol, 39 mol%) TFA-t és 2 mmol (2 ekv.) aldehidet. Végül az oxidálószer 250 μL TBHP (2 mmol, 2 ekv. 70 w/w% vizes oldat) hozzáadása után lezártuk az üvegcsét, és 24 órán keresztül 40°C-on kevertettük a reakcióelegyet. A reakcióidő leteltével a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, csökkentett nyomáson bepároltuk. A terméket oszlopkromatográfiával választottuk el különböző arányú hexán/etil-acetát eluensek alkalmazásával. A további tisztítások az anyag karakterizálásánál vannak jelezve

Módszer C

4 mL-es csavaros kupakkal és keverőbabával ellátott üvegbe mértünk 22 mg (0.1 mmol, 10 mol%) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, 14.4 mg (0.05 mmol, 5 mol%) SDS-t és 1 mmol (1 ekv.) acetanilidszármazékot. 1 mL víz hozzáadása után, kevertetés közben az elegyhez mértünk 20 μL (0.26 mmol, 26 mol%) TFA-t és 2 mmol (2 ekv.) aldehidet. Végül az oxidálószer 250 μL TBHP (2 mmol, 2 ekv. 70 w/w% vizes oldat) hozzáadása után lezártuk az üvegcsét, és 24 órán keresztül 40°C-on kevertettük a reakcióelegyet. A reakcióidő leteltével a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, csökkentett nyomáson bepároltuk. A terméket oszlopkromatográfiával

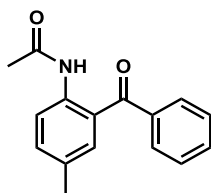
választottuk el különböző arányú hexán/etil-acetát eluensek alkalmazásával. A további tisztítások az anyag karakterizálásánál vannak jelezve



N-(2-benzoyl-5-metilfenil)acetamid¹⁰⁷ (136)

Módszer A. A terméket etil-acetátban feloldottuk, telített NaHCO₃ oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároltuk.

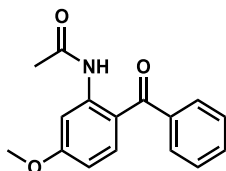
Fehér szilárd anyag; 225 mg (0.89 mmol, termelés: 89%). o.p. 125 – 129 °C (ir.: 87-88°C). R_f: 0.59 (hexán:EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 11.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.66 - 7.41 (m, 6H), 6.85 (d, 1H *J* = 7.90 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.4, 169.2, 145.7, 140.6, 138.8, 133.8, 132.1, 129.6, 128.1, 121.6, 120.4, 25.2, 22.02 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3177, 2962, 1668, 1608, 1280, 1260, 1016, 794, 742, 698, 617 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 253 (41, [M⁺]), 210 (100), 180 (16), 148 (20), 134 (30), 77 (28).



N-(2-benzoyl-4-metilfenil)acetamid¹⁰⁷ (137)

Módszer A. A terméket átkristályosítottuk etanolból.

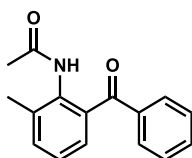
Fehér szilárd anyag; 106 mg (0.419 mmol, termelés: 42 %). o.p.: 158 - 163 °C. R_f: 0.51 (hexán:EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.62 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, *J* = 8.53 Hz), 7.71 - 7.32 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.6, 168.9, 138.6, 137.8, 134.8, 133.4, 132.3, 131.6, 129.8, 128.2, 123.4, 121.5, 25.1, 20.6 ppm. IR (ATR) ν_{max} = 3207.3, 3162.0, 3025.7, 1669.3, 1487.4, 1290.8, 824.7, 742.2, 701.8 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 253 (25, [M⁺]), 210 (100), 180 (85), 134 (19), 106 (10), 77 (24).



N-(2-benzoyl-5-metoxifenil)acetamid¹⁰⁷ (138)

Módszer A.

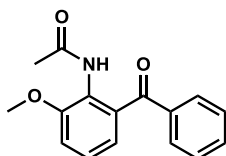
Tört-féher szilárd anyag; 209 mg (0.78 mmol, termelés: 78%). o.p. 109 - 116 °C (ir.: 118-119 °C). R_f : 0.40 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 11.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.61 - 7.41 (m, 6H), 6.54 (dd, 1H, J_1 = 2.53 Hz J_2 = 8.85 Hz), 3.87 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.38, 170.04, 164.99, 144.23, 139.83, 136.65, 132.11, 129.71, 128.62, 115.82, 109.31, 105.14, 56.03, 25.95 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 2970, 2843, 1739, 1660, 1605, 1503, 1371, 1276, 1172, 1120, 1036, 859, 738, 700, 590 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 269 (48, $[\text{M}^+]$), 226 (100), 164 (20), 150 (45), 77 (20).



N-(2-benzoyl-6-metilfenil)acetamid¹⁰⁸ (139)

Módszer B.

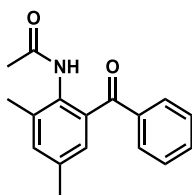
Sárga szilárd anyag; 198 mg (0.78 mmol, termelés: 78%). o.p. 142 - 149 °C (ir.: 145 °C). R_f : 0.41 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.78 (s, 1H), 7.82 (d, 2H J = 7.1 Hz), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.2, 169.2, 137.6, 136.3, 134.9, 134.4, 134.2, 133.5, 130.9, 128.7, 128.4, 125.7, 23.7, 19.1 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3270, 2922, 1687, 1649, 1596, 1528, 1288, 704, 657, 591 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 253 (18, $[\text{M}^+]$), 210 (100), 148 (35), 134 (31), 105 (26), 77 (42).



N-(2-benzoyl-6-metoxifenil)acetamid (140)

Módszer B.

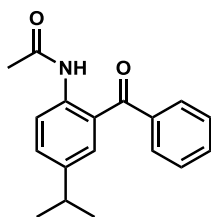
Sárga szilárd anyag; 251 mg (0.93 mmol, termelés: 93%). o.p. 117 - 119 °C. R_f : 0.30 (hexán:EtOAc = 1:2). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, 2H J = 7.11 Hz), 7.54 (t, 1H J = 7.11 Hz), 7.42 (t, 2H J = 7.27 Hz), 7.16 (t, 1H J = 7.98 Hz), 6.96 (t, 2H J = 9.00 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.01 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 195.1, 168.3, 151.7, 136.8, 133.9, 132.3, 130.1, 127.8, 124.7, 123.7, 120.9, 112.6, 55.6, 23.1 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3867, 3610, 3781, 3288, 2926, 1669, 1586, 1518, 1259, 1078, 697, 600, 510 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 269 (25, $[\text{M}^+]$), 227 (100), 212 (46), 184 (23), 154 (22), 105 (44), 77 (70), 51 (25). HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számolt $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 292.0944; mért: 292.0949.



N-(2-benzoil-4,6-dimetilfenil)acetamid (141)

Módszer A.

Sárga szilárd anyag; 163 mg (0.610 mmol, termelés: 61 %). o.p.: 125 – 141 °C. R_f : 0.27 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.55 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J = 7.27Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.27Hz), 7.43 (t, 2H, J = 7.50Hz), 7.16 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.9, 168.9, 137.2, 135.8, 135.1, 134.5, 133.9, 133.0, 131.8, 130.3, 128.24, 128.16, 23.2, 20.7, 18.5 ppm. IR ν = 3221.7, 3014.9, 2922.0, 1665.2, 1648.9, 1528.2, 1298.2, 1216.2, 710.2 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 267 (17, $[\text{M}^+]$), 224 (100), 208 (10), 180 (13), 162 (24), 148 (18), 120 (14), 105 (16), 91 (11), 77 (40). HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számolt $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 290.1152; mért: 290.1153.

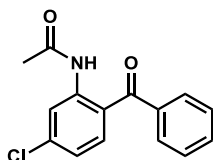


N-(2-benzoil-4-izopropilfenil)acetamid (142)

Módszer A.

Tört fehér szilárd anyag; 201 mg (0.72 mmol, termelés: 72 %). o.p. 83 - 88 °C. R_f : 0.43 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.62 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.72 - 7.36 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.17 (d, 7H J = 6.95 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ =

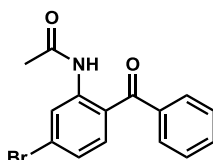
199.5, 167.0, 143, 138.5, 137.9, 132.4, 132.1, 131.1, 129.9, 128.2, 123.5, 121.7, 33.3, 25.0, 23.7 ppm. IR (ATR): ν_{\max} = 3188, 3166, 2963, 1666, 1594, 1492, 1370, 1286, 1274, 827, 698 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 281 (42, $[\text{M}^+]$), 239 (40), 224 (100), 105 (31), 77 (28). HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számolt $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 304.1308; mért: 304.1310.



N-(2-benzoil-5-klórfenil)acetamid¹⁰⁹ (143)

Módszer B. A terméket etil-acetátban feloldottuk, telített NaHCO_3 oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároltuk.

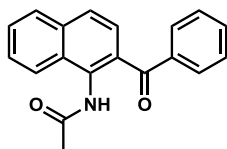
Sárga szilárd anyag; 138 mg (0.14 mmol, termelés: 61%). o.p. 108 – 118 °C (ir.: 70.5 – 75 °C). R_f : 0.57 (hexán:EtOAc = 1:2). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.95 (s, 1H), 8.74 (d, 1H J = 1.90 Hz), 7.66 - 7.56 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.02 (dd, J_1 = 8.53 Hz, J_2 = 2.05 Hz), 2.21 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.8, 169.1, 141.6, 140.6, 138.3, 134.5, 132.5, 129.6, 128.3, 122.1, 121.1, 120.9, 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{\max} = 3200, 2919, 1669, 1595, 1470, 1271, 926, 749, 697, 613 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 273 (16, $[\text{M}^+]$), 230 (100), 168 (30), 154 (35), 105 (32), 77 (60).



N-(2-benzoil-5-brómfenil)acetamid (144)

Módszer B. A terméket etil-acetátban feloldottuk, telített NaHCO_3 oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároltuk.

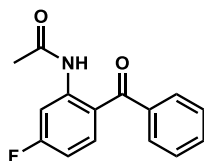
Sárga szilárd anyag; 132 mg (0.42 mmol, termelés: 42%). o.p. 132 – 137 °C R_f : 0.51 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.91 (s, 1H), 8.90 (d, 1H, J = 1.90 Hz), 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.21 (dd, J_1 = 8.53 Hz, J_2 = 1.90 Hz), 2.22 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.1, 169.2, 141.4, 138.3, 134.5, 132.7, 129.7, 129.4, 128.4, 125.2, 124.1, 121.4, 25.3 ppm. IR (ATR): ν_{\max} = 3230, 1690, 1631, 1567, 1395, 1251, 915, 879, 753, 700, 654, 485 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 317 (25, $[\text{M}^+]$), 276 (100), 200 (28), 167 (45), 105 (61), 77 (100), 51 (40). HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$: 339.9944; found: 339.9951.



N-(2-benzoilnaftalin-1-il)acetamid¹¹⁰ (145)

Módszer B.

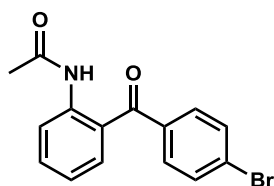
Sárga szilárd anyag; 94 mg (0.38 mmol, termelés: 38%). o.p. 182 – 185 °C (ir.: 194 - 195 °C). R_f : 0.52 (hexán:EtOAc = 1:2). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 9.42 (s, 1H), 7.86 (d, 3H, J = 7.58 Hz), 7.69 (d, 1H J = 7.74 Hz), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 5H), 7.12 (d, 1H J = 8.53 Hz), 2.15 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.7, 170.3, 137.5, 135.2, 133.6, 132.8, 131.0, 131.0, 129.2, 128.7, 128.4, 128.0, 127.1, 125.9, 125.7, 124.8, 24.0 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3761, 3243, 2924, 1683, 1650, 1519, 1290, 1251, 821, 707, 602, 549, 506, 429 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 289 (10, $[\text{M}^+]$), 281 (40), 246 (50), 207 (100), 96 (35), 73 (56).



N-(2-benzoil-5-fluoro-fenil)acetamid¹¹¹ (146)

Módszer B. A terméket átkristályosítottuk etanolból.

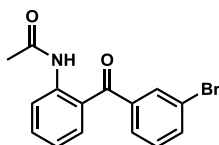
Sárga sűrű olaj. 84 mg (0.326 mmol, termelés: 33 %). R_f : 0.72 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 11.20 (s, 1H), 8.49 (dd, 1H, J_1 =11.85 Hz, J_2 =2.53 Hz), 7.64 - 7.44 (m, 6H), 6.77 - 6.69 (dd, 1H, J_1 = 2.61 Hz, J_2 = 16.35 Hz, J_3 = 1.32 Hz), 2.22 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.8, 169.3, 165.6 (d, J_{CF} = 254.6 Hz), 143.3 (d, J_{CF} = 12.9 Hz), 138.6, 136.3, 136.1, 132.3, 129.5, 128.3, 118.9 (d, J_{CF} = 2.8 Hz), 109.1 (d, J_{CF} = 22.1 Hz), 108.2 (d, J_{CF} = 28.0 Hz), 25.3 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3270.1, 2926.0, 2853.8, 1590.5, 1521.0, 1425.0, 1255.4, 1235.1, 695.2 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 257 (18, $[\text{M}^+]$), 214 (100), 198 (7), 185 (15), 152 (15), 138 (49), 110 (15), 105 (15), 83 (8), 77 (29).



N-(2-(4-brómbenzoil)fenil)acetamid¹¹³ (147)

Módszer A.

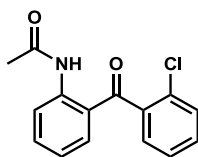
Fehér szilárd anyag; 289 mg (0.908 mmol, termelés: 91 %). o.p.: 142 - 143 °C. R_f : 0.66 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.71 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 8.37Hz), 7.65 - 7.48 (m, 6H), 7.08 (t, 1H, J = 7.58Hz), 2.22 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.4; 169.2; 140.4; 137.3; 134.5; 133.1; 131.4; 127.6; 122.9; 122.1; 121.7; 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3309.8, 3057.4, 1515.3, 1260.0, 757.1, 471.0 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 317 (26, $[\text{M}^+]$), 276 (100), 196 (47), 167 (41), 157 (23), 134 (42), 120 (58), 92 (34).



N-(2-(3-brómbenzoil)fenil)acetamid¹¹³ (148)

Módszer A.

Sárga olaj; 213 mg (0.83 mmol, termelés: 83%). R_f : 0.69 (hexán:EtOAc = 1:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.75 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J = 8.53 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 7.90 Hz), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.33 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 7.09 (t, 1H, J = 7.58 Hz), 2.23 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.0, 169.2, 140.6, 140.4, 135.3, 134.7, 133.3, 132.5, 129.8, 128.3, 122.6, 122.2, 121.6, 25.3 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3295, 3062, 1578, 1515, 1444, 1247, 751, 670, 639 cm^{-1} MS (EI, 70 eV): m/z (%): 319 (43, $[\text{M}^+]$), 276 (98), 196 (100), 167 (50), 120 (90), 92 (46), 65 (20).

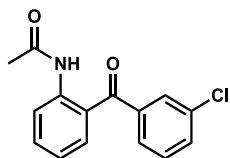


N-(2-(2-klórbenzoil)fenil)acetamid¹¹³ (149)

Módszer B.

Fehér szilárd anyag; 208 mg (0.760 mmol, termelés: 76 %). o.p.: 160 - 165 °C. R_f : 0.71 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 11.53 (s, 1H), 8.79 (d, 1H, J = 8.53 Hz), 7.60 - 7.29 (m, 6H), 7.00 (t, 1H, J = 7.66 Hz), 2.28 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.1, 169.5, 141.8, 138.7, 135.8, 134.5, 131.1, 130.8, 130.0, 128.6, 126.7, 122.2, 121.2, 120.5, 25.5 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3244.7, 3017.3, 2921.8, 2850.9, 1630.5,

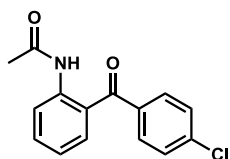
1581.7, 1528.2, 1275.3, 1240.8, 755.8, 744.2, 632.2 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 273 (17), 231 (18), 196 (100), 167 (14), 139 (17), 134 (16), 120 (27), 111 (16), 92 (16).



***N*-(2-(3-klórbenzoil)fenil)acetamid¹¹³ (150)**

Módszer A.

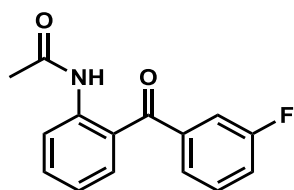
Halványsárga szilárd anyag; 238 mg (0.870 mmol, termelés: 87 %). o.p.: 76 - 82 °C. R_f : 0.76 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.75 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 7.67 - 7.37 (m, 6H), 7.08 (dt, 1H, J_1 = 1.12 Hz, J_2 = 7.03 Hz), 2.22 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.0, 169.3, 140.4, 140.1, 134.6, 133.2, 132.3, 130.0, 129.6, 128.0, 127.8, 122.7, 122.2, 121.6, 25.1 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3241.9, 3208.9, 3056.0, 1690.7, 1632.7, 1584.7, 1534.3, 1252.2, 752.3, 710.2 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 273 (25 [M⁺]), 230 (100), 196 (50), 167 (16), 139 (18), 134 (25), 120 (50), 111 (27), 92 (26).



***N*-(2-(4-klórbenzoil)fenil)acetamid¹¹² (73)**

Módszer A.

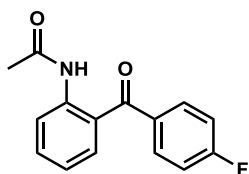
Halványsárga szilárd anyag; 536 mg (1.96 mmol, termelés: 97 %). o.p.: 122 - 126 °C. R_f : 0.69 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.69 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 7.66 - 7.44 (m, 6H), 7.08 (t, 1H, J = 7.50 Hz), 2.22 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.2, 169.1, 140.3, 139.0, 136.8, 134.4, 133.1, 131.2, 128.6, 123.0, 122.1, 121.7, 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3307.5, 3057.9, 2922.8, 2852.1, 1574.9, 1515.4, 1259.6, 1234.2, 757.7, 476.4 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 273 (20, [M⁺]), 230 (100), 196 (19), 139 (26), 134 (26), 120 (42), 111 (33), 92 (23).



N-(2-(3-fluorbenzoil)fenil)acetamid (151)

Módszer A. A terméket etil-acetátban feloldottuk, telített NaHCO₃ oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároltuk

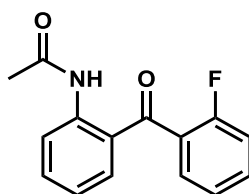
Sárga olaj; 213 mg (0.83 mmol, termelés: 83%). R_f: 0.63 (hexán:EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.6 (s, 1H), 8.52 (d, 1H *J* = 8.37 Hz), 7.50 - 7.18 (m, 6H), 6.99 (t, 1H *J* = 7.58 Hz), 2.11 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 197.9, 169.0, 162.2 (d, *J*_{CF} = 248.6 Hz), 140.4, 134.4, 133.1, 129.9 (d, *J*_{CF} = 7.8 Hz), 125.5 (d, *J*_{CF} = 3.2 Hz), 122.7, 122.0, 121.5, 119.3 (d, *J*_{CF} = 21.6 Hz), 116.4 (d, *J*_{CF} = 22.5 Hz), 25.0 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3307, 3069, 1579, 1515, 1434, 1263, 754, 643, 503 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 257 (27, [M⁺]), 214 (100), 185 (24), 120 (48), 95 (30), 65 (10).



N-(2-(4-fluorbenzoil)fenil)acetamid¹¹³ (152)

Módszer A. A terméket etil-acetátban feloldottuk, telített NaHCO₃ oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároltuk

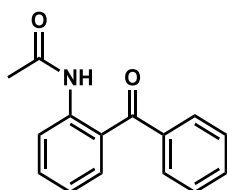
Fehér szilárd anyag; 172 mg (0.67 mmol, termelés: 67%). o.p. 102 °C (ir.: 85 – 102 °C). R_f: 0.36 (hexán:EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.61 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, *J* = 8.37 Hz), 7.72 (q, 2H *J* = 8.69 Hz), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.17-7.04 (m, 3H), 2.18 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 197.8, 169.0, 165.2 (d, *J*_{CF} = 255.1 Hz), 140.1, 134.6 (d, *J*_{CF} = 3.2 Hz), 134.1, 132.8, 132.5 (d, *J*_{CF} = 9.2 Hz), 123.3, 122.03, 121.6, 115.4 (d, *J*_{CF} = 22.1 Hz), 25.1 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3312, 3061, 2918, 1702, 1662, 1624, 1594, 1517, 1442, 1291, 1225, 1157, 759, 600, 497, 406 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 257 (25, [M⁺]), 214 (100), 198 (15), 185 (22), 134 (21), 120 (26), 95 (27).



N-(2-(2-fluorbenzoil)fenil)acetamid¹¹³ (153)

Módszer A.

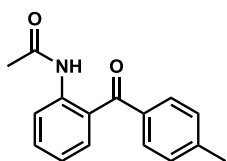
Fehér szilárd anyag; 240 mg (0.93 mmol, termelés: 93%). o.p. 81 - 93 °C. R_f : 0.41 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 11.29 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.53 - 7.33 (m, 4H), 7.22-6.94 (m, 4H), 2.20 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.0, 169.6, 162.3 (d, J_{CF} = 260.6 Hz), 157.4, 141.1, 135.5, 134.1 (d, J_{CF} = 1.8 Hz), 133.0 (d, J_{CF} = 8.3 Hz), 130.1 (d, J_{CF} = 2.3 Hz), 127.4 (d, J_{CF} = 14.7 Hz), 124.2 (d, J_{CF} = 3.7 Hz), 122.3, 122.2, 120.7, 116.3 (d, J_{FC} = 21.6 Hz), 25.4 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3242, 1689, 1633, 1583, 1528, 1447, 1280, 1214, 1152, 925, 751, 632, 524 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 257 (40, $[\text{M}^+]$), 214 (100), 196 (36), 134 (35), 120 (45), 95 (30).



N-(2-benzoyl-phenyl)acetamid¹¹³ (75)

Módszer A.

Halványsárga szilárd anyag; 159 mg (0.682 mmol, termelés: 68 %). o.p.: 73 - 82 °C. R_f : 0.68 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.81 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 8.14), 7.70 - 7.43 (m, 7H), 7.06 (dt, 1H, J_1 = 7.62 Hz, J_2 = 1.03 Hz), 2.21 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.5, 169.1, 140.3, 138.5, 134.1, 133.4, 132.4, 129.8, 128.2, 123.2, 122.0, 121.4, 25.1 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3212.6, 3163.4, 3027.3, 1673.9, 1600.6, 1477.0, 1287.1, 920.3, 750.4, 701.8, 634.5 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 239 (16 $[\text{M}^+]$), 196 (100), 167 (15), 134 (13), 120 (24), 105 (10), 92 (12), 77 (24).

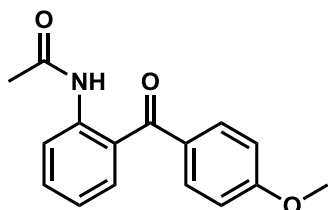


N-(2-(4-methylbenzoyl)phenyl)acetamide¹¹³(154)

Módszer A. A terméket etil-acetátban feloldottuk, telített NaHCO_3 oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároltuk.

Tört-fehér szilárd anyag; 218 mg (0.86 mmol, termelés: 86 %). o.p. 106 – 115 °C (ir.: 113 - 118 °C). R_f : 0.62 (Hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.61 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 8.69 Hz), 7.52 - 7.41 (m, 4H), 7.16 (d, 2H, J = 7.74 Hz), 6.96 (t, 1H, J = 7.66 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.09 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.0, 168.6, 143.3,

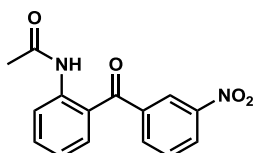
140.1, 135.7, 133.7, 133.0, 130.0, 128.8, 123.5, 121.8, 121.4, 25.0, 21.4 ppm. IR (ATR): ν_{\max} = 3285, 2921, 2851, 1693, 1624, 1600, 1576, 1513, 1439, 1289, 1261, 923, 759, 608, 473 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 253 (32, $[M^+]$), 210 (100), 196 (43), 180 (20), 134 (23), 120 (25), 91 (26).



N-(2-(4-metoxibenzoil)fenil)acetamid¹¹³(155)

Módszer A.

Fehér szilárd anyag; 190 mg (0.71 mmol, termelés: 71%). o.p. 115 - 121 °C (ir.: 107 - 121 °C). R_f : 0.25 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.53 (s, 1H), 8.54 (d, 1H J = 8.4 Hz), 7.7 (d, 2H J = 9.0 Hz), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 6.95 (d, 2H J = 8.9 Hz), 3.88 (s, 3H), 2.19 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.8, 169.0, 139.6, 133.5, 132.7, 132.6, 130.7, 124.1, 122.0, 121.6, 113.5, 55.5, 25.1 ppm. IR (ATR): ν_{\max} = 3307, 2927, 1671, 1646, 1497, 1253, 1020, 926, 758, 690, 598 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 269 (40, $[M^+]$), 226 (100), 219 (38), 135 (35), 92 (26).

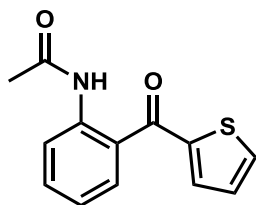


N-(2-(3-nitrobenzoil)fenil)acetamid (156)

Módszer B. A terméket etil-acetátban feloldottuk, telített NaHCO_3 oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároltuk.

Sárga szilárd anyag; 111 mg (0.39 mmol, termelés: 39%). o.p. 95 - 105 °C. R_f : 0.33 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.73 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J = 8.53 Hz), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 8.21 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 7.74 Hz), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.12 (t, 1H, J = 7.50 Hz), 2.24 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.0, 169.2, 148.1, 140.8, 140.0, 135.2, 133.1, 129.6, 126.7, 124.5, 122.4, 122.1, 121.8, 25.7 ppm. IR (ATR): ν_{\max} = 2917, 2850, 1691, 1582, 1520, 1346, 1254, 969, 767, 701, 598 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 284 (40, $[M^+]$), 241 (100), 195 (50), 167 (26),

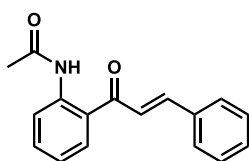
134 (45), 120 (95), 92 (48), 76 (25). HRMS: m/z $[M + Na]^+$ számított $C_{15}H_{12}N_2O_4$: 307.0689; mért: 307.0696.



***N*-(2-(tiofén-2-karbonil)fenil)acetamid (157)**

Módszer B.

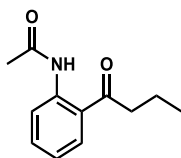
Barna olaj; 79 mg (0.32 mmol, termelés: 32%). R_f : 0.27 (hexán:EtOAc = 3:1). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.26 (br s, 1H), 8.57 (d, 1H, J = 8.06 Hz), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 190.3, 169.3, 144.4, 139.7, 136.0, 135.3, 134.1, 132.1, 128.4, 124.7, 122.8, 122.3, 25.6 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3320, 3091, 1692, 1614, 1507, 1406, 1261, 712, 645 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 245 (18, $[M]^+$), 202 (100), 170 (40), 134 (18), 119 (40), 111 (39). HRMS: m/z $[M + Na]^+$ számított $C_{13}H_{11}NO_2S$: 268.0403; mért: 268.0400.



(E)-N-(2-cinnamoilfenil)acetamid¹¹⁴ (158)

Módszer B. A terméket etil-acetátban feloldottuk, telített $NaHCO_3$ oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároltuk.

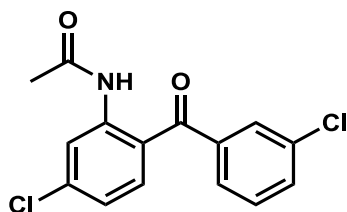
Sárga szilárd anyag; 69 mg (0.26 mmol, termelés: 26%). o.p. 52 - 65 °C. R_f : 0.59 (hexán:EtOAc = 1:1). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.53 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, J = 8.53 Hz), 7.96 (dd, 1H, J_1 = 1.16 Hz, J_2 = 7.98 Hz), 7.83 - 7.53 (m, 8H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 2.25 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 193.4, 169.3, 145.5, 141.0, 134.6, 130.8, 130.5, 129.0, 128.5, 123.3, 122.8, 122.3, 121.1, 25.4 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3263, 2917, 1712, 1642, 1579, 1511, 1445, 1226, 1200, 1162, 1130, 997, 749, 695 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 265 (25, $[M]^+$), 222 (43), 146 (100), 132(28), 103 (16), 91 (14), 77(18).



N-(2-butirilfenil)acetamid¹¹³(159)

Módszer A. A terméket etil-acetátbn feloldottuk, telített NaHCO₃ oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk, végül csökkentett nyomáson szárazra pároltuk.

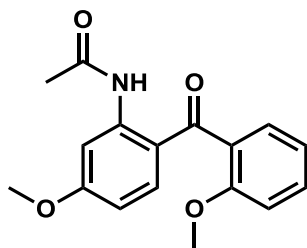
Fehér szilárd anyag; 120 mg (0.37 mmol, termelés: 0.59%). o.p 43 - 46 °C (ir.: 46 - 47 °C). R_f: 0.75 (hexán:EtOAc = 1:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 11.70 (s, 1H), 8.68 (dd, 1H *J*₁ = 0.95 Hz, *J*₂ = 8.37 Hz), 7.87 (dd, 1H, *J*₁ = 1.58 Hz, *J*₂ = 8.056 Hz), 7.48 (dt, 1H, *J*₁ = 1.42 Hz, *J*₂ = 7.27 Hz), 7.04 (dt, 1H, *J*₁ = 1.11 Hz, *J*₂ = 7.26 Hz), 2.95 (t, 2H *J* = 7.27 Hz), 2.18 (s, 3H), 1.71 (h, 2H *J* = 7.42 Hz), 0.97 (t, 3H *J* = 7.42 Hz) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 204.9, 169.3, 140.9, 134.6, 130.6, 122.1, 121.4, 120.6, 41.7, 25.4, 17.8, 13.6 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3214, 2961, 1691, 1646, 1586, 1521, 1467, 1362, 1199, 897, 750, 725, 515, 485 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 205 (10,[M⁺]), 162 (82), 120 (100), 92 (35), 65 (27).



N-(5-klór-2-(3-klorobenzoil)fenil)acetamid (160)

Módszer A.

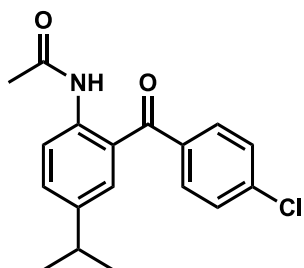
Sárga szilárd anyag; 82 mg (0.27 mmol, termelés: 27%). o.p.: 94 - 115 °C. R_f: 0.46 (hexán:EtOAc = 3:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.90 (br s, 1H), 8.74 (d, 1H, *J* = 2.05 Hz), 7.63-7.42 (m, 5H), 7.07 (dd, 1H, *J*₁ = 8.53 Hz, *J*₂ = 2.05 Hz), 2.22 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 197.3, 169.2, 141.7, 141.2, 139.9, 134.7, 134.4, 132.4, 129.7, 129.4, 127.7, 122.3, 121.2, 120.3, 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3295, 3127, 3065, 1697, 1628, 1566, 1511, 1406, 1247, 770, 703 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 307 (23,[M⁺]), 254 (100), 230 (50), 168 (41), 154 (64), 111 (51). HRMS: *m/z* [M + Na]⁺ mért C₁₅H₁₁Cl₂NO₂: 330.0059; számított: 330.0060.



N-(5-metoxi-2-(2-metoxibenzoil)fenil)acetamid (161)

Módszer A.

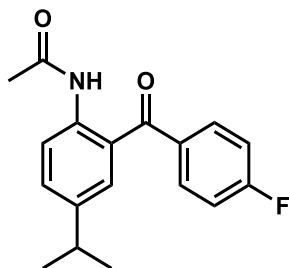
Sárga szilárd anyag; 189 mg (0.63 mmol, termelés: 63%). o.p.: 155 - 163°C. R_f : 0.24 (hexán:EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 12.06 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H J = 2.52 Hz), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 9.00 Hz), 7.23 (dd, 1H, J_1 = 7.42 Hz, J_2 = 1.58 Hz), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.49 (dd, 1H, J_1 = 8.93 Hz, J_2 = 2.61 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.25 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.9, 169.8, 164.9, 156.3, 144.2, 136.7, 131.2, 129.4, 128.5, 120.3, 115.5, 111.2, 109.1, 103.7, 55.5, 55.5, 25.5 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3225, 3190, 2927, 2840, 1692, 1624, 1580, 1430, 1243, 1126, 762 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 299 (80, $[\text{M}^+]$), 281 (14), 256 (100), 242 (50), 207 (36), 164 (66). HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: 322.1050; mért: 322.1053.



***N*-(2-(4-klórbenzoil)-4-izopropilfenil)acetamid (162)**

Módszer C.

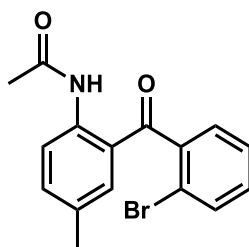
Sárga olaj; 263 mg (0.83 mmol, termelés: 83%). R_f : 0.43 (hexán:EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.43 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H J = 8.69 Hz), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.25 (d, 1H, J = 2.21 Hz), 2.77 (h, 1H, J = 6.90 Hz), 2.12 (s, 3H), 1.13 (d, 6H, J = 6.80 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.2, 168.9, 142.8, 139.0, 138.0, 136.9, 132.4, 131.3, 130.7, 128.6, 123.3, 121.9, 33.3, 25.1, 23.7 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3306, 2959, 1584, 1510, 1088, 970, 840, 776, 587, 479 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 315 (27, $[\text{M}^+]$), 273 (32), 258 (100), 176 (18), 139 (63), 111 (40).



***N*-(2-(4-fluorobenzoil)-4-izopropilfenil)acetamid (163)**

Módszer A.

Tört fehér szilárd anyag; 147 mg (0.49 mmol, termelés: 49%). o.p.: 82 - 92°C R_f : 0.37 (hexán:EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.43 (br s, 1H), 8.46 (d, 1H J = 8.53 Hz), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, J_1 = 8.61 Hz, J_2 = 1.97 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 1.90 Hz), 7.19 (t, 2H, J = 8.61 Hz), 2.84 (h, 1H, J = 6.84 Hz), 2.18 (s, 3H), 1.19 (d, 6H, J = 6.79 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.8, 169.0, 167.3, 163.2, 142.8, 137.7, 134.7, 134.6, 132.6, 132.4, 132.1, 130.6, 123.7, 122.0, 115.6, 115.2, 33.3, 24.9, 23.7 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3261, 2964, 1685, 1650, 1596, 1493, 1223, 1155, 847, 829, 779, 634 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 299 (27, $[\text{M}^+]$), 242 (100), 257 (27), 123 (70), 95 (50). HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$: 322.1214; mért: 322.1216.



N-(2-(2-brómbenzoil)-4-metilfenil)acetamid(164)

Módszer A.

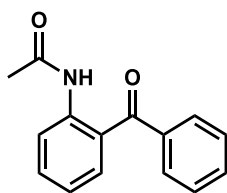
Tört-fehér szilárd anyag; 123 mg (0.37 mmol, termelés: 37%). o.p.: 92 – 120 °C. R_f : 0.39 (hexán:EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 11.42 (br s, 1H), 8.70 (d, 1H, J = 8.53 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 7.74 Hz), 7.40 - 7.30 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.8, 169.4, 140.8, 139.7, 136.7, 134.4, 133.2, 131.7, 131.1, 128.5, 127.2, 121.0, 120.6, 119.2, 25.5, 20.6 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3269, 2924, 1691, 1632, 1588, 1519, 1254, 1147 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 333 (19, $[\text{M}^++1]$), 2291 (19), 210 (100), 180 (19), 134 (18). HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$: 354.0100; mért: 354.0094.

8.1.9. Benzoilfenil-acetamid származékok szintézise anilinszármazékokból kiindulva

Egy gömblombikba bemértünk 14.4 mg (0.05 mmol, 5 mol%, módszer A) vagy 21 mg (0.075 mmol, 7.5 mol%, módszer B) SDS-t, hozzáadtunk 4 mL vizet és 1 mmol megfelelő

anilinszármazékot. Kevertetés közben 141.7 μL ecetsav-anhidridet csepegtettünk az elegyhez szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódását VRK-val ellenőriztük. Teljes konverzió után (0.5 - 1 óra) hozzáadtuk a reakcióelegyhez a palládiumkatalizált kapcsoláshoz szükséges reagentákat. A lombikba mértünk 11.2 mg (0.05 mmol, 5 mol%, módszer A) vagy 17 mg (0.075 mmol, 7.5 mol%, módszer B) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, 20 μL (0.26 mmol, 26 mol%, módszer A) vagy 30 μL (0.39 mmol, 39 mol%, módszer B) TFA-t, 2 mmol (2 ekv.) aldehidet és végül 250 μL (2 mmol, 2 ekv., 70 w/w% vizes oldat) TBHP-t erős kevertetés mellett. A lombikot szeptummal lezártuk, és 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (módszer A) vagy 40 °C-on (módszer B) kevertettük. Ezután a heterogén elegyet NaHCO_3 -al közömbösítettük és EtOAc-al extraháltuk. A szerves fázisokat vízzel mostuk, majd magnézium-szulfáton szárítottuk, csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk szilikagél állófázison különböző arányú hexán/EtOAc eluenssel.

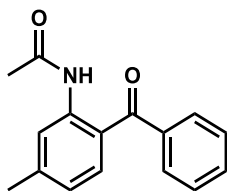
N-(2-benzoilfenil)acetamid¹¹⁵ (75)



Módszer A.

Fehér szilárd anyag; 147 mg (0.62 mmol, termék: 68%). o.p.: 73 - 82 °C. R_f : 0.68 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.80 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J = 8.37), 7.70 - 7.44 (m, 7H), 7.06 (t, 1H, J = 7.42 Hz), 2.21 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.6, 169.1, 140.4, 138.5, 134.1, 133.4, 132.4, 129.8, 128.2, 123.1, 121.9, 121.4, 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3212.6, 3163.4, 3027.3, 1673.9, 1600.6, 1477.0, 1287.1, 121.4, 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3212.6, 3163.4, 3027.3, 1673.9, 1600.6, 1477.0, 1287.1, 121.4, 25.2 ppm. MS (EI, 70 eV) m/z (%): 239 (16 [M^+]), 196 (100), 167 (15), 134 (13), 120 (24), 105 (10), 92 (12), 77 (24).

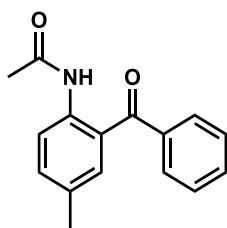
N-(2-benzoil-5-metilfenil)acetamid¹¹⁵ (136)



Módszer A.

Fehér szilárd anyag; 193 mg (0.76 mmol, termék: 76%). o.p. 125 - 129 °C R_f : 0.59 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 11.00 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.66 - 7.41 (m, 6H), 6.85 (d, 1H, J = 8.69 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.4, 169.1, 145.7, 140.6, 138.8, 133.8, 132.1, 129.6, 128.1, 122.7, 121.5, 120.3, 25.2, 22.0 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3177, 2962, 1668, 1608, 1280, 1260, 1016, 794, 742, 698, 617 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 253 (41, $[\text{M}^+]$), 210 (100), 180 (16), 148 (20), 134 (30), 77 (28).

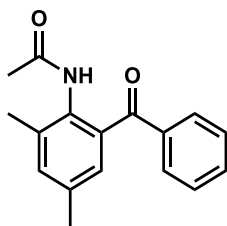
N-(2-benzoil-4-metilfenil)acetamid¹¹⁵ (137)



Módszer A.

Fehér szilárd anyag; 174 mg (0.69 mmol, termék: 69%). o.p.: 158 - 163 °C. R_f : 0.51 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.62 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 7.70 - 7.32 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.6, 168.9, 138.6, 137.8, 134.8, 133.4, 132.4, 131.6, 129.8, 128.2, 123.4, 121.5, 25.1, 20.6 ppm. IR (ATR) ν_{max} = 3207, 3162, 3026, 1669, 1487, 1291, 825, 742, 702 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 253 (25, $[\text{M}^+]$), 210 (100), 180 (85), 134 (19), 106 (10), 77 (24).

N-(2-benzoil-4,6-dimetilfenil)acetamid¹¹⁵ (141)

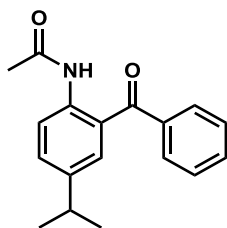


Módszer B.

Sárga szilárd anyag; 133 mg (0.5 mmol, termék: 50 %). o.p.: 125 - 141 °C. R_f : 0.25 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J = 7.11 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 7.27 Hz), 7.44 (t, 2H, J = 7.50 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.9, 168.7, 137.3, 135.9, 135.2, 134.7, 133.7, 133.0, 132.0, 130.3, 128.4, 128.2, 23.3, 20.8, 18.6 ppm. IR ν =

3222, 3015, 2922, 1665, 1649, 1528, 1298, 1216.2, 710.2 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 267 (17, $[M^+]$), 224 (100), 208 (10), 180 (13), 162 (24), 148 (18), 120 (14), 105 (16), 91 (11), 77 (40).

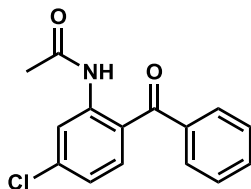
N-(2-benzoil-4-izopropilfenil)acetamid¹¹⁵ (142)



Módszer A.

Fehér szilárd anyag; 154 mg (0.55 mmol, termelés: 55%). o.p. 83 - 88 °C. R_f : 0.43 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.62 (s, 1H), 8.49 (d, 1H J = 8.53 Hz), 7.72 - 7.37 (m, 7H), 2.85 (septet, 1H, J = 6.79 Hz), 2.20 (s, 3H), 1.19 (d, 6H, J = 6.95 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.6, 169.0, 142.7, 138.6, 138.1, 132.5, 132.2, 131.2, 129.9, 128.3, 123.5, 121.7, 33.3, 25.1, 23.8 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3188, 3166, 2963, 1666, 1594, 1492, 1370, 1286, 1274, 827, 698 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 281 (42, $[M^+]$), 239 (40), 224 (100), 105 (31), 77 (28).

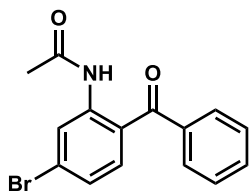
N-(2-benzoil-5-klórfenil)acetamid¹¹⁵ (143)



Módszer B.

Tört-fehér szilárd anyag; 115 mg (0.42 mmol, termelés: 42%). o.p. 108 - 118 °C (ir.: 70.5 - 75 °C). R_f : 0.57 (hexán:EtOAc = 1:2). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 3H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 7.02 (dd, 1H, J_1 = 8.53 Hz J_2 = 2.05 Hz), 2.21 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.9, 169.2, 141.5, 140.6, 138.3, 134.6, 132.6, 129.6, 128.4, 122.1, 121.1, 120.9, 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3200, 2919, 1669, 1595, 1470, 1271, 926, 749, 697, 613 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 273 (16, $[M^+]$), 230 (100), 168 (30), 154 (35), 105 (32), 77 (60).

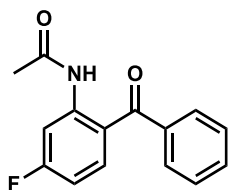
N-(2-benzoil-5-brómfenil)acetamid¹¹⁵ (144)



Módszer B.

Tört-fehér szilárd anyag; 127 mg (0.40 mmol, termelés: 40%). o.p. 132 - 137 °C R_f : 0.51 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.90 (s, 1H), 8.88 (d, 1H, J = 1.74 Hz), 7.66 - 7.57 (m, 3H), 7.50 - 7.37 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H, J_1 = 8.53, Hz J_2 = 1.90 Hz), 2.21 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.0, 169.1, 141.4, 138.2, 134.5, 132.6, 129.6, 129.3, 128.4, 125.1, 124.0, 121.3, 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3230, 1690, 1631, 1567, 1395, 1251, 915, 879, 753, 700, 654, 485 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 317 (25, $[\text{M}^+]$), 276 (100), 200 (28), 167 (45), 105 (61), 77 (100), 51 (40).

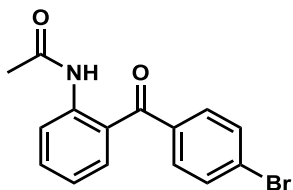
N-(2-benzoyl-5-fluorophenyl)acetamid¹¹⁵ (146)



Módszer B.

Tört fehér olaj; 138 mg (0.54 mmol, termelés: 54%). R_f : 0.72 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 11.20 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H, J_1 = 11.85 Hz, J_2 = 2.53 Hz), 7.64 - 7.43 (m, 6H), 6.77 - 6.69 (m, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.7, 169.3, 165.6 (d, J_{CF} = 254.6 Hz), 143.3 (d, J_{CF} = 13.3 Hz), 138.6, 136.2, 136.1, 132.3, 129.4, 128.3, 118.8 (d, J_{CF} = 2.8 Hz), 109.0 (d, J_{CF} = 22.1 Hz), 108.2 (d, J_{CF} = 28.0 Hz), 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3270, 2926, 2854, 1591, 1521, 1425, 1255, 1235, 695 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 257 (18, $[\text{M}^+]$), 214 (100), 198 (7), 185 (15), 152 (15), 138 (49), 110 (15), 105 (15), 83 (8), 77 (29).

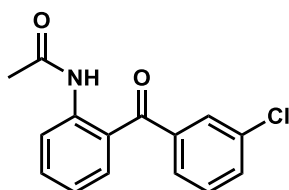
N-(2-(4-brómbenzoyl)fenil)-acetamid¹¹⁵ (147)



Módszer A.

Tört fehér szilárd anyag; 215 mg (0.68 mmol, termelés: 62%). o.p.: 142 - 143 °C. R_f : 0.66 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.70 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 7.64-7.48 (m, 6H), 7.08 (t, 1H, J = 7.19 Hz), 2.21 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.4, 169.1, 140.4, 137.3, 134.5, 133.1, 131.6, 131.3, 127.6, 122.9, 122.1, 121.6, 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3310, 3057, 1515, 1260, 757, 471 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 317 (26, $[\text{M}^+]$), 276 (100), 196 (47), 167 (41), 157 (23), 134 (42), 120 (58), 92 (34).

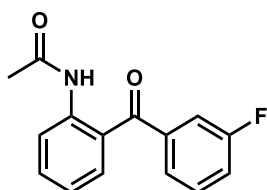
N-(2-(3-klórbenzoyl)fenil)acetamid¹¹⁵ (150)



Módszer A.

Tört-fehér szilárd anyag; 233 mg (0.85 mmol, termelés: 85%). o.p.: 76 - 82 °C. R_f : 0.76 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.75 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 7.66-7.37 (m, 6H), 7.07 (t, 1H, J = 8.37 Hz), 2.20 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.0, 169.0, 140.5, 140.1, 134.6, 134.5, 133.2, 132.3, 129.5, 127.8, 122.6, 122.1, 121.5, 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3242, 3209, 3056, 1691, 1633, 1585, 1534, 1252, 752, 710 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 273 (25 $[\text{M}^+]$), 230 (100), 196 (50), 167 (16), 139 (18), 134 (25), 120 (50), 111 (27), 92 (26).

N-(2-(3-fluorobenzoyl)phenyl)acetamide¹¹⁵ (151)

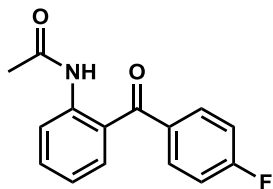


Módszer A.

Fehér szilárd anyag; 220 mg (0.86 mmol, termelés: 86 %). o.p.: 63 - 65 °C. R_f : 0.47 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.64 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 7.49 - 7.26 (m, 5H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.97 (t, 1H, J = 7.66 Hz), 2.11 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.0 (d, J_{CF} = 1.8 Hz), 169.2, 162.3 (d, J_{CF} = 248.6 Hz), 140.4, 134.6, 133.3, 129.9 (d, J_{CF} = 7.8 Hz), 125.6 (d, J_{CF} = 3.2 Hz), 122.7, 122.1, 121.6, 119.4 (d, J_{CF} = 21.1 Hz), 116.5 (d, J_{CF} = 22.5 Hz), 25.2 ppm. IR ν = 3221, 3077, 2962, 1667,

1479, 1292, 1254, 1010, 753, 719, 529 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 257 (22, $[\text{M}^+]$), 214 (100), 185 (17), 134 (23), 120 (53), 95 (33), 92 (24).

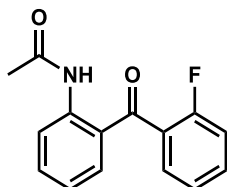
N-(2-(4-fluorbenzoi)fenil)-acetamid¹¹⁵ (152)



Módszer A.

Fehér szilárd anyag; 182 mg (0.71 mmol, termelés: 71 %). o.p.: 100 - 102 °C. R_f : 0.49 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.63 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.9, 169.1, 165.3 (d, J_{CF} = 254.6 Hz), 140.2, 134.6 (d, J_{CF} = 2.8 Hz), 134.2, 133.0, 132.5 (d, J_{CF} = 9.2 Hz), 123.3, 122.1, 121.7, 115.5 (d, J_{CF} = 22.1 Hz), 25.2 ppm. IR ν = 3221, 3070, 1662, 1595, 1479, 1289, 1225, 930.1, 847.9, 755.7, 599.8, 507.6 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 257 (17, $[\text{M}^+]$), 214 (100), 185 (15), 134 (19), 123 (25), 120 (30), 95 (34), 92 (16).

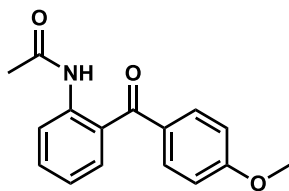
N-(2-(2-fluorbenzoi)fenil)acetamid¹¹⁵ (153)



Módszer A.

Fehér szilárd anyag; 171 mg (0.67 mmol, termelés: 67%). o.p. 81 - 93 °C. R_f : 0.41 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 11.26 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 8.53 Hz), 7.52 - 7.33 (m, 4H), 7.21 - 6.93 (m, 3H), 2.17 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.0, 169.6, 162.3 (d, J_{CF} = 260.6 Hz), 141.2, 135.4, 134.0 (d, J_{CF} = 1.8 Hz), 133.0 (d, J_{CF} = 8.3 Hz), 130.1 (d, J_{CF} = 2.3 Hz), 127.4 (d, J_{CF} = 15.2 Hz), 124.2 (d, J_{CF} = 3.7 Hz), 122.3, 122.2, 120.7, 116.3 (d, J_{FC} = 21.6 Hz), 25.4 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3242, 1689, 1633, 1583, 1528, 1447, 1280, 1214, 1152, 925, 751, 632, 524 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 257 (40, $[\text{M}^+]$), 214 (100), 196 (36), 134 (35), 120 (45), 95 (30).

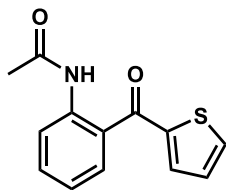
N-(2-(4-metoxibenzoil)fenil)acetamid¹¹⁵ (155)



Módszer A.

Fehér szilárd anyag; 208 mg (0.78 mmol, termelés: 78%). o.p. 115 - 121 °C (ir.: 107 – 121 °C). R_f : 0.25 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.51 (s, 1H), 8.54 (d, 1H J = 8.37 Hz), 7.72 (d, 2H J = 8.85 Hz), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.07 (t, 1H J = 7.58 Hz), 6.95 (d, 2H J = 8.85 Hz), 3.87 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.8, 169.0, 163.3, 139.7, 133.4, 132.7, 132.5, 130.8, 124.2, 122.0, 121.6, 113.6, 55.5, 25.1 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3307, 2927, 1671, 1646, 1497, 1253, 1020, 926, 758, 690, 598 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 269 (40, $[\text{M}^+]$), 226 (100), 219 (38), 135 (35), 92 (26).

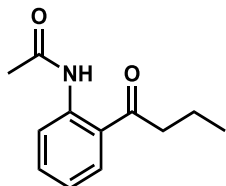
***N*-(2-(tiofén-2-karbonil)fenil)-acetamid¹¹⁵ (157)**



Módszer B.

Sárga olaj; 78 mg (0.32 mmol, termelés: 32%). R_f : 0.27 (hexán:EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.25 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 8.21 Hz), 7.80–7.74 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 189.8, 168.9, 143.9, 139.1, 135.6, 134.9, 133.6, 131.6, 128.0, 124.2, 122., 121.8 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3320, 3091, 1692, 1614, 1507, 1406, 1261, 712, 645 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 245 (18, $[\text{M}^+]$), 202 (100), 170 (40), 134 (18), 119 (40), 111 (39).

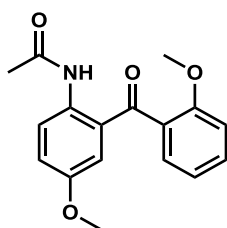
***N*-(2-butirilfenil)acetamid¹¹⁵ (159)**



Módszer B.

Tört-fehér szilárd anyag; 90 mg (0.44 mmol, termelés:44%). o.p 43 - 46 °C (ir.: 46 - 47 °C). R_f : 0.75 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 11.70 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, J = 8.53 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 7.90 Hz), 7.48 (t, 1H, J = 7.42 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.42 Hz), 2.95 (t, 2H, J = 7.42 Hz), 2.18 (s, 3H), 1.71 (sextet, 2H, J = 7.42 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 7.42 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 204.9, 169.3, 140.8, 134.6, 130.6, 122.1, 121.4, 120.6, 41.7, 25.4, 17.8, 13.6 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3214, 2961, 1691, 1646, 1586, 1521, 1467, 1362, 1199, 897, 750, 725, 515, 485 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 205 (10, $[\text{M}^+]$), 162 (82), 120 (100), 92 (35), 65 (27).

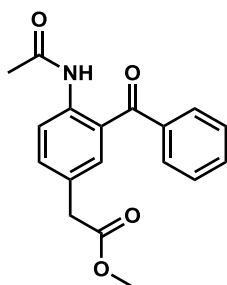
N-(4-metoxi-2-(2-metoxibenzoil)fenil)-acetamid¹¹⁵ (161)



Módszer B.

Tört-fehér szilárd anyag; 98 mg (0.33 mmol, termelés: 33%). o.p. 147 - 152 °C R_f : 0.57 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 12.06 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 2.53 Hz), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H, J_1 = 7.42 Hz, J_2 = 1.74 Hz), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.47 (dd, 1H, J_1 = 8.85 Hz, J_2 = 2.53 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.25 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.9, 169.8, 164.9, 156.2, 144.1, 136.8, 131.3, 129.4, 128.5, 120.3, 115.5, 111.2, 109.1, 103.7, 55.5, 25.6 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 2921, 1694, 1580, 1510, 1431, 1239, 757, 625 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 299 (80), 256 (100), 242 (57), 226 (55), 164 (60), 150 (82), 135 (77), 123 (40), 92 (47), 77 (62).

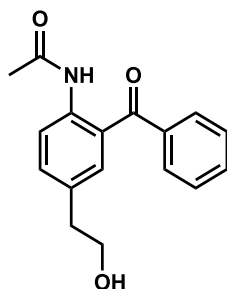
Metil 2-(4-acetamido-3-benzoilfenil) acetát (165)



Módszer B.

Halvány sárga olaj; 58 mg (0.19 mmol, termelés: 37%). R_f : 0.44 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.64 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 9.16 Hz), 7.65 - 7.39 (m, 7H), 3.59 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.14 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.3, 171.4, 169.2, 139.3, 138.3, 135.0, 134.1, 132.6, 130.0, 128.3, 127.7, 123.4, 121.7, 52.1, 40.2, 25.2 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3315, 2931, 1730, 1589, 1510, 1256, 705 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 311 (15, $[\text{M}^+]$), 269 (37), 210 (100), 180 (28), 132 (20), 77 (35).

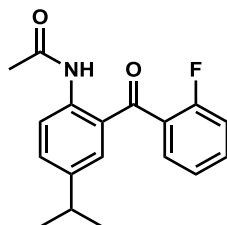
N-(2-benzoil-4-(2-hidroxietyl)fenil)-acetamid (166)



Módszer A.

Tört fehér szilárd anyag; 238 mg (0.84 mmol, termelés: 84%). o.p. 87 - 92 °C R_f : 0.5 (hexán:EtOAc = 2:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.63 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 8.21 Hz), 7.69 - 7.39 (m, 7H), 3.79 (t, 2H, J = 6.48 Hz), 3.03 (br, 1H), 2.77 (t, 2H, J = 6.48 Hz), 2.17 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.3, 169.2, 138.3, 134.5, 133.6, 132.8, 132.5, 129.8, 128.2, 123.6, 121.7, 63.1, 38.1, 25.0 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3437, 2931, 1659, 1493, 1273, 705, 590 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 281 (8, $[\text{M}^+]$), 265 (60), 223 (100), 210 (28), 180 (10), 132 (13), 105 (15), 77 (30). HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számolt $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 284.1281; mért: 284.1293.

N-(2-(2-fluorbenzoil)-4-izopropilfenil)-acetamid (167)



Módszer B.

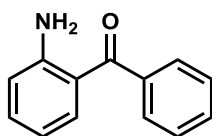
Barna szilárd anyag; 98 mg (0.36 mmol, yield: 36%). o.p. 88 - 90 °C (ir 162 - 163 °C) R_f : 0.68 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 11.12 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 8.69 Hz), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.06 (m, 3H), 2.72 (sextet, J = 6.95 Hz), 2.16 (s, 3H),

1.07 (d, 6H, $J = 6.95$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.9, 169.2, 161.5$ (d, $J_{\text{CF}} = 252.3$ Hz), 142.7, 139.0, 133.5, 133.3 (d, $J_{\text{CF}} = 8.3$ Hz), 131.7 (d, $J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz), 130.2 (d, $J_{\text{CF}} = 2.8$ Hz), 127.5 (d, $J_{\text{CF}} = 14.3$ Hz), 124.1 (d, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 122.3, 120.9, 116.2 (d, $J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 33.2, 25.3, 23.6 ppm. IR (ATR): $\nu_{\text{max}} = 2962, 1664, 1609, 1491, 1271, 825, 760, 597\text{ cm}^{-1}$. MS (EI, 70 eV): 299 (30, $[\text{M}^+]$), 257 (27), 242 (100), 123 (34), 95 (20) m/z (%). HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számolt $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$: 300.1394; mért: 300.1408.

8.1.10. 2-aminobenzofenonok szintézise anilinszármazékokból kiindulva

Egy gömblombikba bemértünk 14.4 mg (0.05 mmol, 5 mol%, módszer A) vagy 21 mg (0.075 mmol, 7.5 mol%, módszer B) SDS-t, hozzáadtunk 4 mL vizet és 1 mmol megfelelő anilinszármazékot. Kevertetés közben szobahőmérsékleten az elegyhez csepegtettünk 141.7 μL (1.5 mmol, 1.5 ekv.) ecetsav-anhidridet. A reakció végbemenetelét VRK-val ellenőriztük. Teljes konverzió után (0.5 - 1 óra) hozzáadtuk a reakcióelegyhez a palládiumkatalizált kapcsoláshoz szükséges reagenseket. A lombikba mértünk 11.2 mg (0.05 mmol, 5 mol%, módszer A) vagy 17 mg (0.075 mmol, 7.5 mol%, módszer B) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t, 20 μL (0.26 mmol, 26 mol%, módszer A) vagy 30 μL (0.39 mmol, 39 mol%, módszer B) TFA-t, 2 mmol (2 ekv.) aldehidet és végül 250 μL (2 mmol, 2 ekv., 70 w/w% vizes oldat) TBHP-t erős kevertetés mellett. A lombikot szeptummal lezártuk, és 24 órán keresztül szobahőmérsékleten (módszer A) vagy 40 °C-on (módszer B) kevertettük. A reakció lejátszódása után az elegyhez 3.5 mL (37 w/w% vizes oldat) HCl-t adtunk, és további 3 órán át kevertettük 125 °C-on. A szekvencia végén az elegyet lehűtöttük, 4 mL EtOAc-ot adtunk hozzá, és kevertetés közben NaHCO_3 -tal semlegesítettük. A fázisokat szétválasztottuk, és a vizes fázist EtOAc-al extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat vízzel mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk szilikagél állófázison hexán/ EtOAc különböző arányú elegyeivel.

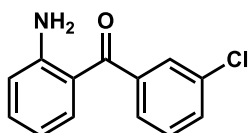
(2-aminofenil)(fenil)metanon¹¹⁶ (168)



Módszer A.

Barna szilárd anyag; 133 mg (0.56 mmol, termelés: 56%). o.p.: 100 °C. R_f : 0.65 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.6–7.43 (m, 6H), 7.26 (t, 1H, J = 7.27 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 7.58 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 7.11 Hz), 6.1 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 199.0, 150.9, 140.0, 134.5, 134.2, 131.0, 129.1, 128.0, 118.1, 116.9, 115.4 ppm. IR ν = 3429, 3312, 1612, 1549, 1070, 935, 741, 700, 642, 428 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 196 (100, $[\text{M}^+]$), 120 (51), 105 (15), 92 (24), 77 (36), 65 (25), 51 (14).

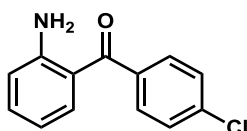
(2-aminofenil)(3-klórfenil)-metanon¹¹⁷ (169)



Módszer A.

Sárga szilárd anyag; 130 mg (0.57 mmol, termelés: 51%). o.p. 82 - 87 °C R_f : 0.64 (hexán:EtOAc = 2:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.52 (s, 1H), 7.42 - 7.17 (m, 5H), 6.64 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 6.51 (t, 1H, J = 8.06 Hz), 6.06 (br s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.3, 151.1, 141.7, 134.6, 134.3, 134.2, 130.9, 129.4, 128.9, 127.1, 117.4, 117.0, 115.6 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3440, 3331, 1610, 1541, 1442, 1305, 1241, 944, 746, 709 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 230 (80, $[\text{M}^+]$), 196 (55), 167 (20), 139 (25), 120 (100), 111 (45), 92 (57), 65 (60).

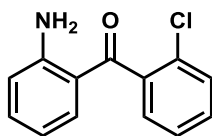
2-aminofenil)(4-klórfenil)metanon¹¹⁸ (170)



Módszer A.

Sárga szilárd anyag; 107 mg (0.46 mmol, termelés: 61%). o.p. 96 - 100 °C R_f : 0.63 (hexán:EtOAc = 2:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.51–7.48 (m, 2H), 7.35–7.28 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 6.51 (t, 1H, J = 8.06 Hz), 5.99 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.6, 150.9, 138.3, 137.2, 134.4, 134.1 130.5, 128.3, 117.7, 117.0, 115.5 ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3474, 3367, 1579, 1545, 1239, 1090, 923, 757, 661 cm^{-1} MS (EI, 70 eV): m/z (%): 230 (100, $[\text{M}^+]$), 214 (15), 196 (23), 139 (25), 120 (50), 111 (45), 92 (42), 65 (47), 75 (20), 65 (47).

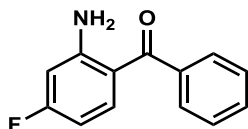
(2-aminofenil)(2-klórfenil)metanon (171)



Módszer A.

Sárga olaj; 82 mg (0.35 mmol, termelés: 35 %). R_f : 0.62 (hexán:EtOAc = 1:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.38 - 7.17 (m, 5H), 7.08 (dd, 1H, J_1 = 8.2 Hz, J_2 = 1.3 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.49–6.42 (m, 1H), 6.20 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 197.2, 151.3, 139.8, 135.2, 134.6, 130.6, 130.3, 129.8, 128.3, 126.5, 117.4, 116.9, 115.7 ppm. IR ν = 3460, 3342, 2922, 1614, 1544, 1450, 1242, 930.1, 743.0, 636.6 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV) m/z (%): 231 (32, $[\text{M}^+]$), 196 (100), 167 (17), 139 (25), 120 (52), 111 (24), 92 (32), 65 (33).

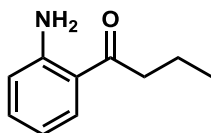
(2-amino-4-fluorfenil)(fenil)-metanon¹¹⁹ (172)



Módszer B.

Sárga olaj; 56 mg (0.26 mmol, termelés: 26%). R_f : 0.52 (hexán:EtOAc = 2:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.61–7.43 (m, 5H), 6.42–6.26 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.0, 168.5 (d, J_{CF} = 253.2 Hz), 153.4 (d, J_{CF} = 12.9 Hz), 140.0, 137.5 (d, J_{CF} = 11.5 Hz), 131.0, 128.9, 128.1, 115.0, 103.6 (d, J_{CF} = 22.5 Hz), 102.4 (d, J_{CF} = 24.4 Hz) ppm. IR (ATR): ν_{max} = 3386, 2964, 1602, 1241, 931, 714, 658 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 214 (100, $[\text{M}^+]$), 138 (73), 110 (18), 105 (116), 83 (20), 77 (45).

1-(2-aminofenil)butan-1-on¹²⁰ (173)

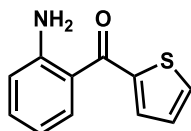


Módszer B.

Tört fehér szilárd anyag; 56 mg (0.34 mmol, termelés: 34%). o.p. 40 - 45 °C R_f : 0.73 (hexán:EtOAc = 2:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.66 (dd, 1H, J_1 = 8.53 Hz J_2 = 1.58 Hz), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 6.58–6.52 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 2.83 (t, 2H, J = 7.27 Hz), 1.67

(sextet, 2H, $J = 7.42$ Hz), 0.92 (t, 3H, $J = 7.42$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.9, 150.2, 134.0, 131.2, 117.9, 117.3, 115.6, 41.1, 18.2, 13.9$ ppm. IR (ATR): $\nu_{\text{max}} = 3436, 3323, 2956, 1616, 1204, 1160, 747$ cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 163 (30, $[\text{M}^+]$), 120 (100), 92 (33), 65 (30).

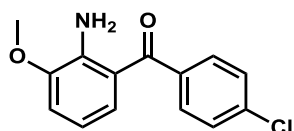
(2-aminofenil)(tiofén-2-il)metanon¹²¹ (174)



Módszer B.

Barna olaj; 49 mg (0.24 mmol, termelés: 24%). R_f : 0.73 (hexán:EtOAc = 2:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.77$ (dd, 1H, $J_1 = 8.06$ Hz, $J_2 = 1.58$ Hz), 7.65 (dd, 1H, $J_1 = 5.06$ Hz, $J_2 = 1.11$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J_1 = 3.63$ Hz, $J_2 = 0.95$ Hz), 7.34–7.26 (m, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.75–6.66 (m, 2H), 5.71 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 189.4, 149.8, 144.7, 133.8, 133.7, 132.8, 132.7, 127.5, 119.0, 116.9, 115.9$ ppm. IR (ATR): $\nu_{\text{max}} = 3350, 2915, 1578, 1249, 1161, 719, 649$ cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 202 (100, $[\text{M}^+]$), 170 (50), 119 (47), 111 (48), 92 (49), 65 (47).

(2-amino-3-metoxifenil)(4-klórfenil)-metanon (175)



Módszer B.

Sárga szilárd anyag; 68 mg (0.26 mmol, termelés: 26%). o.p. 82 - 88 °C R_f : 0.68 (hexán:EtOAc = 2:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ (d, 2H, $J = 8.37$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.53$ Hz), 7.02 (dd, 1H, $J_1 = 8.21$ Hz, $J_2 = 1.11$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 7.74$ Hz), 6.53 (t, 1H, $J = 8.06$ Hz), 6.39 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 197.5, 147.2, 142.2, 138.5, 137.1, 130.5, 128.2, 125.5, 117.0, 113.9, 112.9, 55.7$ ppm. IR (ATR): $\nu_{\text{max}} = 3455, 3342, 1545, 1449, 1221, 1082, 959, 730$ cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 261 (100, $[\text{M}^+]$), 246 (45), 211 (63), 183 (26), 139 (48), 11 (50). HRMS: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ számított $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: 262.0629; mért: 262.0633.

8.2. Vaskatalizált benzil helyzetű oxidáció

8.2.1. Ligandum hatása az oxidációra

Keverőbabával ellátott 4 mL csavaros üvegcsébe mértünk 166 mg (1 mmol, 1 ekv.) fluorént, 9 mg (0.02 mmol, 2 mol%) PyTAG ligandumot és 5.4 mg (0.02 mmol, 2 mol%) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -t. Bemértünk 1 mL oldószert ($t\text{BuOH}$ vagy 5 w/w% vizes SDS oldat), majd a megfelelő mennyiségű 70 w/w% TBHP vizes oldatot. Az üvegcsét kupakkal lezártuk, és 50°C-on kevertettük. A mintákat GC-vel analizáltuk.

8.2.2. Detergens hatása

Keverőbabával ellátott 4 mL csavaros üvegcsébe mértünk 166 mg (1 mmol, 1 ekv.) fluorént és 5.4 mg (0.02 mmol, 2 mol%) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -t és a megfelelő mennyiségű tenzidet. Bemértünk 1 mL vizet végül 645 μL (5 mmol, 5 ekv.) 70 w/w% TBHP vizes oldatot. Az üvegcsét kupakkal lezártuk, és 50 °C-on kevertettük. A mintákat GC-vel analizáltuk.

8.2.3. Optimálás katalizátorra

Vasforrások keresése

Keverőbabával ellátott 4 mL csavaros üvegcsébe mértünk 166 mg (1 mmol, 1 ekv.) fluorént, 5.8 mg (0.02 mmol, 2 mol%) SDS-t és a megfelelő mennyiségű vas sót. Bemértünk 1 mL vizet végül 645 μL (5 mmol, 5 ekv.) 70 w/w% TBHP vizes oldatot. Az üvegcsét kupakkal lezártuk, és 50 °C-on kevertettük. A mintákat GC-vel analizáltuk.

Vas-szulfát és vas-klorid katalizált reakciók vizsgálata a pluszban hozzáadott reagensek függvényében

Keverőbabával ellátott 4 mL csavaros üvegcsébe mértünk 166 mg (1 mmol, 1 ekv.) fluorént vagy 123 μL (1 mmol, 1 ekv.) etil-benzolt, 5.8 mg (0.02 mmol, 2 mol%) SDS-t és 0.02 mmol (2 mol%) vas sót. Bemértünk 1 mL vizet végül 645 μL (5 mmol, 5 ekv.) 70 w/w% TBHP vizes oldatot. Az üvegcsét kupakkal lezártuk, és két órán keresztül 50 °C-on kevertettük. Ezután mintát vettünk, majd hozzáadtuk az elegyhez a plusz reageneket, lezártuk és további 22 órán keresztül kevertettük. A mintákat GC-vel analizáltuk.

8.2.4. Oxigéngáz fejlődés vizsgálata

Csiszolatós kémcsőbe mértünk 0.05 mmol katalizátort és 0.05 mmol SDS-t, majd 1 mL vizet és 1 mmol etil-benzolt vagy fluorént. Végül az elegyhez adtunk 645 μL (5 mmol, 5 ekv.) TBHP-t és a kémcsőhöz gázbürettát csatlakoztattunk.

8.2.5. Mössbauer mérés

Keverőbabával ellátott 4 mL csavaros üvegcsébe mértünk 1 mL 0.01M $^{57}\text{FeCl}_3$ oldatot és 62 μL (0.5 mmol, 1 ekv.) etil-benzolt. Az elegyet felfűtöttük 50°C-ra, majd 323 μL (2.5 mmol, 5 ekv.) TBHP hozzáadása után mintát vettünk. A mintát folyékony nitrogénbe hűtött alumínium blokkban fagyasztottuk.

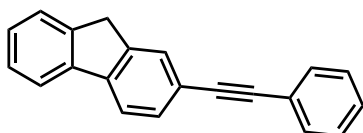
Mérés körülményei

T=80 K; forrás: ^{57}Co (Rh) $\sim 10^9$ Bq aktivitású; spektrométer: WISSEL, α -vas kalibrált (RT). A spektrumértékelést MOSSWIN programmal végeztük Lorentz-görbét feltételezve. Spektrális komponensek paraméterei: izomer eltolódás (δ , mm s^{-1}), quadropol hasadás (Δ , mm s^{-1}), vonalszélesség (félértékszélesség, Γ , mm s^{-1}) és parciális rezonancia adszorpció (Sr, %). A spektrumból nyert ezen paraméterek információt adnak a Mössbauer magok körüli elektron sűrűségekről (ezáltal a vegyérték állapotról) és az elektromos mező gradiensek nagyságáról (ezáltal a rezonáns mag koordinációs számáról). Kvantitatív információk a spektrumok alatti relatív területekből nyerhetőek.

Mössbauer-paraméterek (az utolsó jegy hibája zárójelben szerepel, a %-os értékek $\pm 2\%$ pontossággal adhatóak meg)

Spektrumkomponens	0,01 M $^{57}\text{FeCl}_3 + \text{reakcióelegy}$
A (kék)	22%
δ	0,48(1)
Δ	0,44(1)
Γ	0,56(1)
B (piros)	18%
δ	0,55(1)
Δ	1,69(1)
Γ	0,41(1)

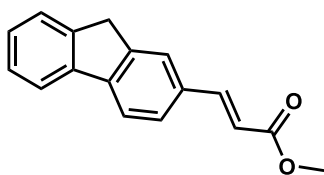
8.2.6. Kiindulási anyagok szintézise



2-(feniletinil)-9H-fluorén¹²²

Gömbblombikba mértünk 292 mg (1mmol, 1 ekv.) 2-jód-9H-fluorént, 21 mg (0.03 mmol, 3 mol%) bisz(trifenilfoszfino)palládium-dikloridot és 5.7 mg (0.03 mmol, 3 mol%) réz(I)-jodidot. A lombikra szeptumot tettünk és átöblítettük argonnal. Szeptumon keresztül fecskendővel 4 mL DIPA-t és 165 μ L (1.5 mmol, 1.5 ekv.) fenil-acetilént mértünk az elegyhez és 24 órán keresztül 50 °C-on kevertettük. A reakcióelegyet leszűrtük és dietil-étert adtunk hozzá. Az oldatot 10 w/w%-os HCl oldattal és vízzel mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk és csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk szilika állófázison hexán/EtOAc eluenssel.

Fehér szilárd anyag. 113 mg (0.42 mmol, termelés: 42%). o.p.: 164 - 168 °C. R_f : 0.65 (hexán:EtOAc = 5:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.82 - 7.76 (m, 3H), 7.64 - 7.57 (m, 4H), 7.46 - 7.33 (m, 5H), 3.92 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 143.49, 143.12, 141.79, 140.99, 131.51, 130.44, 128.30, 128.08, 127.07, 126.83, 125.00, 123.39, 121.16, 120.12, 119.72, 90.17, 89.34, 36.65 ppm. ν_{max} 2919, 1451, 832, 753, 730, 670 cm^{-1} MS (EI, 70 eV): m/z (%): 266 (100, $[\text{M}^+]$), 189 (10), 133 (15).



(E)-metyl 3-(9H-fluorén-2-yl)akrilát¹²³

Gömbblombikba mértünk 584 mg (2 mmol, 1 ekv.) 2-iodo-9H-fluorént és 22.4 mg (0.1 mmol, 5 mol%) palládium(II)-acetátot. A lombikra szeptumot tettünk és átöblítettük argonnal. A szeptumon keresztül 2 mL DMF-et, 418 μ L (3 mmol, 1.5 ekv.) TEA-t és 182 μ L (3 mmol, 1.5 ekv.) metil-akrilátot mértünk az elegyhez. A reakcióelegyet 80 °C-on kevertettük 24 órán keresztül. A reakció végeztével az elegyet jégre öntöttük, a kivált nyersterméket kiszűrtük és oszlopkromatográfiával szilikagél állófázison hexán/EtOAc eluenssel tisztítottuk.

Fehér szilárd anyag. 309 mg (1.2 mmol, termelés: 62%). o.p.: 134 - 137 °C. R_f : 0.48 (hexán:EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.68-7.61 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (t, 2H J = 6.16 Hz), 7.30-7.19 (m, 2H), 6.36 (d, 1H J = 15.95 Hz), 3.76 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 168.1, 145.7, 144.4, 144.3, 144.2, 141.3, 133.3, 127.9, 127.9, 127.4, 125.6, 124.9, 120.8, 120.6, 117.1, 52.1, 37.2 ppm. ν_{max} 2946, 2928, 1709, 1636, 1322, 1169, 977, 836, 741 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 250 (100, $[\text{M}^+]$), 218 (75), 189 (86), 165 (42), 94 (45).

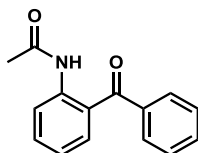
8.2.7. Karbonilvegyületek előállítása a kifejlesztett körülményekkel

Szubsztrát	kat.	SDS/ mol%	TBHP/ eq.	Time/ h	5 órás konverzió	
					SDS	SDS nélkül
fluorén	2 mol% FeCl ₃	2	5	2h	100	20
2-etil tiofén				3h	63	50
9H-xantén				24h	100	36
9,10-dihidroantracén			10	24h	100	40
2-(feniletinil)-9H-fluorén	2 mol% Fe ₂ (SO ₄) ₃	2	5 + 5 24h után	48h	25	4
(E)-metil 3-(9H-fluoren-2-il)akrilát				48h	74	16
2-jód-9H-fluorén			5	24h	52	0
metil 7-jód-9H-fluorén-4-karboxilát				24h	100	7
difenilmetán				24h	93	34
2-bróm-9H-fluorén	2 mol% Fe ₂ (SO ₄) ₃	4	5 + 4 5 h után	24h	90	16
2,7-dibróm-9H-fluorén					9	5
(metoximetil)benzol	2.5 mol% Fe ₂ (SO ₄) ₃	5	5	24h	49	2
2-benzilfenil acetát					58	47
N-(2-benzilfenil)acetamid					87	39
propilbenzol					49	27
butilbenzol					47	26
etil-benzol					72	72
metil 2-fenilacetát			5 + 5 8 h után		40	11
1-etil-4-metoxibenzol	5 mol% FeCl ₃	5	5 + 5 1.5 h után	2.5h	73	24
izokromán			5	10 min	92	27
1,3-dihidroizobenzofurán			5	10 min	100	35

2-fenilacetonitril	5 mol% Fe ₂ (SO ₄) ₃	5	6	24	100	18
1-tozil-1,2,3,4-tetrahidrokinolin			5 + 1 8 h után	24	22	3
1-benzilindol			5	24	8	5
2,3-ciklopentilpiridin					3	0
1,2,3,4-tetrahidronaftalin					67	29
benzil alkohol					93	0

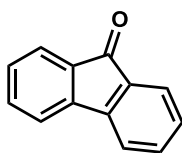
10. táblázat Reakciókörülmények a különböző szubsztrátok esetén

Keverőbabával ellátott csiszolatos kémcsőbe mértük a katalizátort, SDS-t, vizet, kiindulási anyagot és TBHP-t. A kémcsövet szeptummal lezártuk és 50 °C-on kevertettük. A reakcióidő elteltével az elegyet lehűtöttük és EtOAc-tal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton szárítottuk és csökkentett nyomáson bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával szilikagél állófázison hexán/EtOAc eluenssel tisztítottuk. Az egyes szubsztrátoknál a pontos reagensemennyiségeket a (10. táblázat) mutatja.



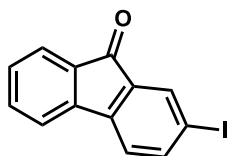
N-(2-benzoilfenil)acetamid (75)¹²⁴

Tört-fehér szilárd anyag; 148 mg (0.62 mmol, termelés: 62%). o.p.: 75 - 77°C (ir.: 81°C). R_f: 0.51 (hexán:EtOAc =2:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.84 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 8.21 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 7.11 Hz), 7.63 - 7.46 (m, 5H), 7.09 (t, 1H, J = 7.58 Hz), 2.23 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 199.5, 169.0, 140.3, 138.4, 134.1, 133.3, 132.4, 129.7, 128.2, 123.1, 121.9, 121.3, 25.0 ppm. ν_{max} 1698, 1580, 1518, 1444, 1289, 1256, 1156, 919, 751, 698, 607 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 239 (12, [M⁺]), 196 (100), 167 (15), 134 (17), 120 (40), 105 (12), 92 (15), 77 (35).



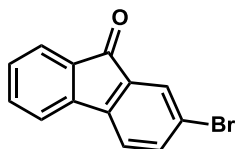
Fluoren-9-on(177)¹²⁵

Sárga szilárd anyag; 180 mg (1 mmol, termelés: 100%). o.p. 79.5 - 80 °C (ir.: 80 - 83 °C). R_f: 0.50 (hexán:EtOAc = 5:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 (t, 8H, *J* = 46.0 Hz) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 193.8, 144.3, 134.6, 128.9, 124.1, 120.2 ppm. ν_{max} 1710, 1597, 1449, 1295, 1149, 916, 731 440 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 180 (100, [M⁺]), 152 (50), 126 (15), 76 (25), 63 (10).



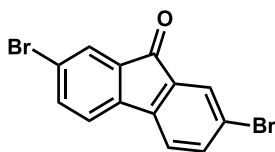
2-jód-9H-fluoren-9-on (188)¹²⁶

Sárga szilárd anyag; 83 mg (0.27 mmol, termék: 79%). o.p. 141 – 143 °C (ir.: 142 - 144 °C). R_f: 0.51 (hexán:EtOAc = 5:1). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, *J*₁ = 1.58 Hz, *J*₂ = 7.74 Hz), 7.61 (d, 1H *J* = 7.42 Hz) 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, *J* = 7.74 Hz) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.3, 143.6, 143.5, 143.0, 135.6, 134.9, 133.1, 129.5, 124.4, 121.9, 120.4, 93.9 ppm. ν_{max} 2921, 2851, 1713, 1587, 1437, 1403, 1254, 1184, 1106, 816, 758, 731, 654, 453 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 306 (75, [M⁺]), 151 (100), 139 (25), 75 (30).



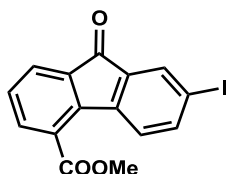
2-bróm-9H-fluoren-9-on (189)¹²⁵

Sárga szilárd anyag; 445 mg (1.72 mmol, termelés: 86%). o.p. 139 - 141 °C (ir.: 146 - 148 °C). R_f: 0.77 (hexán:EtOAc = 5:1) ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (d, 1H, *J* = 1.74 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 7.42), 7.46 (dd, 1H, *J*₁ = 1.90, *J*₂ = 7.90), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 192.7, 144.0, 143.3, 137.4, 136.1, 135.4, 134.0, 129.8, 127.8, 124.9, 123.3, 122.1, 120.8 ppm. ν_{max} 1714, 1592, 1441, 1185, 818, 733, 658, 456 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 258(80, [M⁺]), 151(100), 75(20).



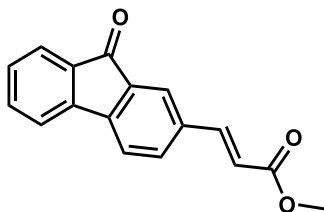
2,7-dibróm-9H-fluoren-9-on (190)^{127,128}

Sárga szilárd anyag; 645 mg (1.9 mmol, termelés: 95%). o.p.: 200 – 201 °C (ir.: 203 - 205 °C). R_f : 0.63 (hexán:EtOAc = 5:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (s, 2H), 7.58 (dd, 2H, J_1 = 1.74 Hz, J_2 = 8 Hz), 7.34 (d, 2H J = 8.10 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 190.8, 142.2, 137.4, 135.2, 127.7, 123.2, 121.8 ppm. ν_{max} 3080, 1719, 1590, 1443, 1242, 1178, 1052, 902, 821, 680, 589, 470 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 338 (75, $[\text{M}^+]$), 231 (20), 150 (100), 98 (23), 75 (42).



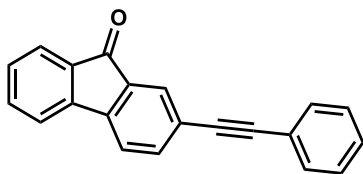
Metil 7-jód-9-oxo-9H-fluoren-4-karboxilát (191)

Sárga szilárd anyag; 50.6 mg (0.14 mmol, termelés: 80%). o.p. 180 °C. R_f : 0.50 (hexán:EtOAc = 5:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.07 - 7.78 (m, 5H), 7.37 (t, 1H, J = 7.50 Hz), 3.99 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 191.5, 166.7, 143.5, 142.3, 136.5, 136.5, 135.8, 134.7, 132.9, 129.0, 128.0, 127.5, 126.8, 95.4, 52.6 ppm. ν_{max} 2923, 2851, 1717, 1579, 1433, 1292, 1272, 1242, 1193, 1175, 1137, 989, 833, 754, 740 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 364 (98, $[\text{M}^+]$), 333(42), 305 (40), 207 (60), 150 (100), 138 (25), 75 (27). HRMS számított $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{IO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.9669, mért: 364.9676.



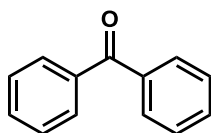
(E)-metil 3-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)akrilát (193)

Sárga szilárd anyag; 140 mg (0.53 mmol, termelés: 53%). o.p.: 169 - 171 °C R_f : 0.29 (hexán:EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (s, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 6H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 192.9, 167.0, 145.6, 143.6, 143.2, 135.3, 134.9, 134.8, 134.6, 134.4, 129.6, 124.4, 122.7, 120.7, 118.5, 51.8 ppm. ν_{max} 3059, 2917, 1706, 1580, 1437, 1317, 1169, 1004, 840, 719 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 264 (100, $[\text{M}^+]$), 233 (98), 205 (40), 176 (75), 151 (42), 88 (45).



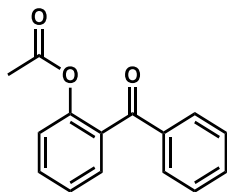
2-(feniletinil)-9H-fluoren-9-on (194)¹²⁹

Sárga szilárd anyag; 36 mg (0.13 mmol, termelés: 64%). o.p.: 140 - 143 °C R_f : 0.51 (hexán:EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (d, 1H, J = 0.95 Hz), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 5H), 7.30 - 7.17 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 193.0, 143.9, 143.6, 137.6, 134.8, 134.2, 134.1, 131.6, 129.3, 128.5, 128.4, 127.2, 124.4, 124.1, 122.7, 120.6, 120.2, 91.0, 88.6 ppm. ν_{max} 2917, 2850, 1714, 1600, 755, 733, 688 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 280 (100, $[\text{M}^+]$), 250 (30), 207 (40), 140 (15).



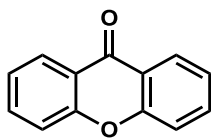
Benzofenon (195)¹²⁵

Szintelen olaj; 326 mg (1.79 mmol termelés: 90 %). R_f : 0.53 (hexán:EtOAc = 3:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (d, 4H, J = 6.79 Hz), 7.50 (t, 2H, J = 7.35 Hz), 7.39 (t, 4H, J = 7.27 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 196.6, 137.4, 132.3, 129.9, 128.2 cm^{-1} . ν_{max} 3060, 1655, 1446, 1274, 940, 918, 694, 637, 437 cm^{-1} MS (EI, 70 eV): m/z (%): 182 (75, $[\text{M}^+]$), 105 (100), 77 (72), 51 (30).



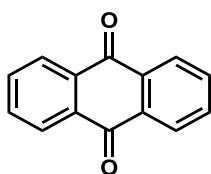
2-benzoilfenil acetát (196)¹³⁰

Sárga olaj; 68 mg (0.28 mmol, termelés: 28%). R_f : 0.72 (hexán:EtOAc = 2:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.77 (d, 2H, J = 7.27 Hz), 7.55 (t, 2H, J = 6.48 Hz), 7.45 (t, 2H, J = 7.35 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 7.11 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 7.90 Hz), 1.94 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 194.8, 169.1, 148.7, 137.5, 133.0, 132.2, 131.4, 130.4, 129.7, 128.3, 125.6, 123.2, 20.5 ppm. ν_{max} 1765, 1662, 1448, 1184, 1102, 1009, 906, 761, 698, 633 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 240 (5, $[\text{M}^+]$), 197 (100), 121 (45), 105 (30), 77 (43).



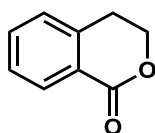
9H-xantén-9-on (197)¹²⁵

Tört-fehér szilárd anyag; 380 mg (1.94 mmol, termelés: 97%). o.p. 174 °C (ir.: 172-174°C). R_f : 0.39 (hexán:EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.32 (d, 2H, J = 7.74 Hz), 7.70 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.06 Hz), 7.35 (t, 2H, J = 7.19 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 177.1, 156.0, 134.7, 126.6, 123.8, 121.7, 117.9 ppm. ν_{max} 1653, 1615, 1478, 1454, 1329, 1144, 755, 670, 625 cm^{-1} .



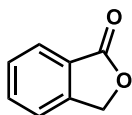
Antracén-9,10-dion (198)¹³¹

Tört-fehér szilárd anyag; 445 mg (2.1 mmol, termelés: 88%). o.p. 279 - 281 °C R_f : 0.39 (hexán:EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.32 (s, 4H), 7.81 (s, 4H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 183.1, 134.1, 133.5, 127.2 ppm. ν_{max} 1673, 1573, 1281, 1168, 935, 808, 691, 620 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 208 (100, $[\text{M}^+]$), 180 (100), 152 (100), 126 (15), 76 (42).



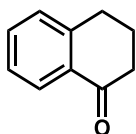
Izokroman-1-on (199)¹²⁵

Szintelen olaj; 123 mg (0.83 mmol, termelés: 28%). R_f : 0.16 (hexán:EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.00 (d, 1H, J = 7.58 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.50 Hz), 7.30 (t, 1H, J = 7.424 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 7.58 Hz), 4.44 (t, 2H, J = 6.00 Hz), 2.98 (t, 2H, J = 6.00 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 163.4, 140.2, 133.6, 129.4, 127.6, 124.9, 67.1, 27.0 ppm. ν_{max} 2900, 1715, 1392, 1292, 1240, 1118, 1089, 1027, 743, 693, 491 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 148 (50, $[\text{M}^+]$), 118 (100), 90 (85), 63 (20).



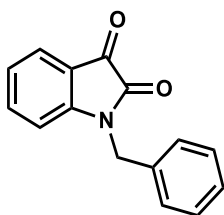
Izobenzofuran-1(3H)-on (200)¹²⁵

Fehér szilárd anyag; 133 mg (0.99 mmol, termelés: 33%). o.p. 72°C (ir.: 71 - 74°C). R_f : 0.53 (hexán:EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 5.39 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO- d_6): δ = 170.64, 147.2, 134.1, 128.8, 124.8, 124.8, 122.9, 69,8 ppm. ν_{\max} 2916, 1745, 1708, 1466, 1437, 1366, 1216, 1048, 999, 737, 679, 472 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 134 (50, $[\text{M}^+]$), 105 (100), 77 (45), 51 (15).



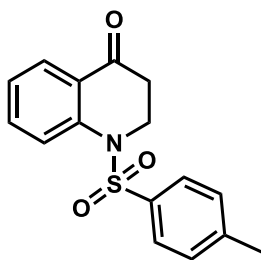
3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (201)¹²⁵

Sárga olaj; 114 mg (0.78 mmol, termelés: 26%). R_f : 0.52 (hexán:EtOAc = 4:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.22 (d, 1H, J = 8.06 Hz), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 2.85 (t, 2H, J = 6.08 Hz), 2.54 (t, 2H, J = 6.55 Hz), 2.02 (q, 2H, J = 12.64 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.7, 144.9, 133.8, 133.0, 129.1, 127.5, 127.0, 39.6, 30.1, 23.7 ppm. ν_{\max} 2976, 2933, 1681, 1599, 1299, 1284, 762, 734, 553 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 146 (70, $[\text{M}^+]$), 131 (15), 118 (100), 103 (2), 90 (70), 77 (5)



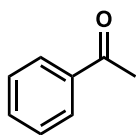
1-benzil izatin (202)¹³²

Narancssárga szilárd anyag; 12.3 mg (0,05 mmol, termelés: 21%, tisztaság 92%). o.p.: 110 - 120 °C (ir.: 133 - 135 °C). R_f : 0.40 (hexán:EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (d, 1H, J = 6.63 Hz), 7.41 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 6.63 Hz), 7.28 - 7.19 (m, 5H), 7.02 (t, 1H, J = 7.66 Hz), 6.01 (d, 1H, J = 8.06 Hz), 4.86 (s, 2H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 183.6, 158.7, 151.1, 138.7, 134.9, 129.4, 127.8, 124.3, 118.1, 111.4, 44.4 ppm. ν_{\max} 2925, 1727, 1608, 1467, 1345, 1174, 1091, 1001, 852, 751, 691, 469 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 237 (35, $[\text{M}^+]$), 207 (5), 180 (40), 146 (100), 104 (10), 91 (50), 77 (10).



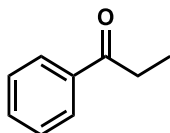
1-tozil-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on (203)¹³³

Fehér szilárd anyag; 90.1 mg (0.3 mmol, termelés: 30%). o.p.: 138 – 140 °C R_f : 0.72 (hexán:EtOAc = 3:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.93 (d, 1H, J = 7.74 Hz), 7.85 (d, 1H, J = 8.37 Hz), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 4.22 (t, 2H, J = 6.40 Hz), 2.37 (t, 2H, J = 6.24 Hz), 2.37 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 193.1, 145.0, 142.8, 137.2, 135.1, 130.5, 128.2, 127.3, 126.1, 126.0, 125.0, 46.6, 36.9, 22.0 ppm. ν_{max} 3064, 2923, 1680, 1595, 1349, 1294, 1162, 1076, 922, 772, 728, 682, 575, 550, 539 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 301 (10, $[\text{M}^+]$), 155 (20), 146 (75), 128 (4), 117 (15), 104 (4), 91 (100), 77 (10), 65 (20).



Acetofenon (205)¹²⁵

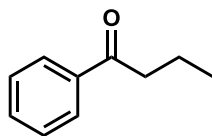
Szintelen olaj; 180 mg (1.5 mmol, termelés: 75%, etil-benzolból kiindulva), 235 mg (1.96 mmol, termelés: 98% 1-fenil-1-etanolból kiindulva). R_f : 0.49 (hexán:EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.89 - 7.86 (m, 2H), 7.51 - 7.348 (m, 3H), 2.52 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 198.2, 137.0, 133.0, 128.5, 26.5 ppm. ν_{max} 2926, 2855, 1684, 1599, 1467, 1358, 1262, 954, 758, 688, 587 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 120 (32, $[\text{M}^+]$), 105 (100), 77 (85), 51 (45).



Propiofenon (206)¹³⁴

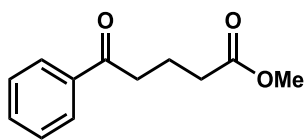
Szintelen olaj; 56 mg (0.42 mmol, termelés: 42%). R_f : 0.65 (hexán:EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.87 (2, 2H, J = 6.95 Hz), 7.48 - 7.34 (m, 3H, J = 7.42 Hz), 2.92 (q, 2H, J = 14.44 Hz), 1.14 (t, 3H, J = 7.20 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ =

200.2, 137.3, 133.3, 128.9, 128.3, 32.2, 8.6 ppm. ν_{\max} 2978, 2938, 1685, 1449, 1319, 1218, 1180, 1014, 950, 743, 689 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 134 (15, $[\text{M}^+]$), 105 (100), 77 (50), 51 (15).



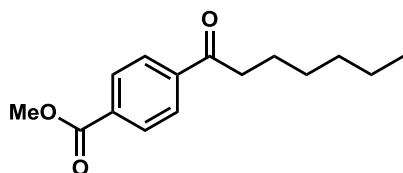
Butirofenon (207)¹³⁵

Szintelen olaj; 63.8 mg (0.43 mmol, termelés: 43%). R_f : 0.67 (hexán:EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.86 (d, 2H, J = 8.53 Hz), 8.16 (m, 3H), 2.85 (t, 2H, J = 7.27 Hz), 1.68 (h(6), 2H, J = 22.00 Hz), 0.92 (t, 3H, J = 7.42) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 200.8, 137.5, 133.2, 128.9, 18.4, 40.9, 18.1, 14.3 ppm. ν_{\max} 2962, 2933, 2874, 1683, 1448, 1315, 1272, 1212, 1001, 753, 745, 689 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 148 (15, $[\text{M}^+]$), 120 (10), 105 (100), 77 (45), 51 (15).



Metil 5-oxo-5-fenilpentanoát (208)¹³⁶

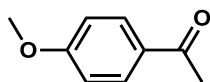
Szintelen olaj; 56 mg (0.42 mmol, termelés: 42%), R_f : 0.36 (hexán:EtOAc = 5:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.88 (d, 2H, J = 7.11 Hz), 7.52 - 7.35 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.98 (t, 2H, J = 7.19 Hz), 2.38 (t, 2H, J = 7.19 Hz), 2.00 (q(5), 2H, J = 7.30) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 200.0, 174.1, 137.2, 133.5, 129.0, 128.4, 52.0, 37.8, 33.5, 19.7 ppm. ν_{\max} 2951, 1732, 1682, 1448, 1437, 1366, 1209, 1175, 1149, 1015, 742, 690 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 206 (2, $[\text{M}^+]$), 175 (5), 147 (6), 133 (5), 120 (12), 105 (100), 77 (40).



Metil 4-heptanoilbenzoát (209)¹³⁷

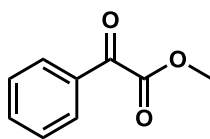
Fehér szilárd anyag; 100.8 mg (0.40 mmol, termelés: 40%). o.p.: 73 - 75 °C R_f : 0.53 (hexán:EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.08 (2, 2H, J = 8.37 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 8.53 Hz), 3.91 (s, 3H), 2.95 (t, 2H, J = 7.35 Hz), 1.70 (q(5), 2H, J = 14.45 Hz), 1.36 -

1.25 (m, 6H), 0.85 (t, 3H, $J = 6.64$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.3, 166.6, 140.7, 134.0, 130.1, 128.3, 52.8, 39.3, 32.0, 29.3, 24.5, 22.8, 14.4$ ppm. ν_{max} 2957, 2929, 2871, 1720, 1675, 1435, 1278, 1239, 1194, 1108, 958, 764, 687 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 248 (3, $[\text{M}^+]$), 217 (5), 189 (15), 178 (80), 163 (100), 147 (20), 135 (25), 120 (10), 104 (15), 76 (10).



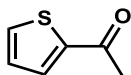
1-(4-metoxifenil)etanon (210)¹³⁸

Fehér szilárd anyag; 115 mg (0.77 mmol, termelés: 40%). o.p. 32 - 35 °C (ir.: 37 - 39 °C). R_f : 0.21 (hexán:EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82$ (d, 2H, $J = 8.85$ Hz), 6.81 (d, 2H, $J = 8.85$ Hz), 3.74 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.5, 163.3, 130.3, 113.4, 55.2, 26.1$ ppm. ν_{max} 2965, 2842, 1666, 1597, 1356, 1247, 1019, 830, 575 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 150 (40, $[\text{M}^+]$), 135 (100), 107 (22), 92 (30), 77 (40).



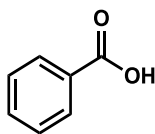
Metil 2-oxo-2-fenilacetát (211)¹³⁹

Szintelen olaj; 264 mg (1.6 mmol, termelés: 80%). R_f : 0.41 (hexán:EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05$ (dd, 2H $J_1 = 7.11$ Hz, $J_2 = 1.42$ Hz), 7.65 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 3.97 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 186.5, 164.0, 135.0, 132.2, 130.1, 128.8, 52.7$ ppm. ν_{max} 2956, 1737, 1689, 1204, 1172, 1003, 677 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 164(2, $[\text{M}^+]$), 105(100), 77(52), 51(20).



1-(tiofén-2-il)etanon (213)¹⁴⁰

Barna olaj; 123 mg (0.98 mmol, termelés: 33%). R_f : 0.58 (hexán:EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ (dd, 1H, $J_1 = 1.11$ Hz, $J_2 = 3.79$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J_1 = 1.11$ Hz, $J_2 = 5.06$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J_1 = 4.90$ Hz, $J_2 = 3.79$ Hz), 2.52 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.1, 144.9, 134.2, 132.9, 128.5$ ppm. ν_{max} 2978, 2930, 1660, 1413, 1357, 1271, 857, 721, 590 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 126 (40, $[\text{M}^+]$), 111 (100), 83 (15), 57 (12).



Benzoic acid (214)¹⁴¹

Fehér szilárd anyag; 168 mg (1.38 mmol, yield: 46% from 2-phenylacetonitrile), 99.7 mg (0.82 mmol, yield: 41% from benzyl alcohol). o.p.: 121 - 123°C (lit.: 121 - 125 °C). R_f : 0.32 (hexane:EtOAc = 5:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 12.71 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 7.42 Hz), 7.64 (t, 1H, J = 7.35 Hz), 7.50 (t, 1H, J = 7.50 Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 173.1, 134.3, 130.7, 129.8, 128.9 ppm. ν_{max} 3070, 2603, 2551, 1678, 1581, 1419, 1288, 1180, 930, 804, 704, 545 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 122 (90, $[\text{M}^+]$), 105 (100), 94 (5), 77 (80), 51 (40).

9. Irodalomjegyzék

-
- ¹ Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 3
- ² Blackmond, D. G.; Armstrong, A.; Coombe, V.; Wells, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3798
- ³ a) Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004 b) Albertico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174
- ⁴ Dixneuf, P. H.; Cadierno, V.; Li, B. Metal-Catalyzed Reactions in Water (2013), 47-86. Publisher: (Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, Germany)
- ⁵ a) Li, B. J.; Shi, Z.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5588; b) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236
- ⁶ Wu, Y.; Wang, J.; Mao, F.; Kwong, F. Y. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 26
- ⁷ Lafrance, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496
- ⁸ Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118
- ⁹ Lafrance, M.; Rowley, C. N.; Woo, T. K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754
- ¹⁰ a) Park, C.-H.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159 b) Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050
- ¹¹ Sun, H.-Y.; Gorelsky, S. I.; Stuart, D. R.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180
- ¹² Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172
- ¹³ Li, R.; Jiang, L.; Lu, W. *Organometallics* **2006**, *25*, 5973
- ¹⁴ a) Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904 b) Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9651
- ¹⁵ Potavathri, S.; Dumas, A. S.; Dwight, T. A.; Naumiec, G. R.; Hammann, J. M.; DeBoef, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4050
- ¹⁶ Stuart, D. R.; Villemure, E.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072
- ¹⁷ Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174
- ¹⁸ Li, B. J.; Tian, S.-L.; Fang, Z.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115
- ¹⁹ a) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527 b) Bedford, R. B. *Chem. Commun.* **2003**, 1787
- ²⁰ Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272
- ²¹ Tremont, S. J.; Rahman, H. U.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5759
- ²² Horino, H.; Inoue, N. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4416
- ²³ Racowski, J. M.; Dick, A. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10974
- ²⁴ Powers, D. C.; Geibel, M. A. L.; Klein, J. E. M. N.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17050
- ²⁵ Deprez, N.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234
- ²⁶ Zhao, X.; Yeung, C. S.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5837

-
- ²⁷ Powers, D. C.; Ritter, T. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 840
- ²⁸ Cotton, F. A.; Gu, J.; Murillo, C. A.; Timmons, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13280
- ²⁹ Ariafarol, A.; Hyland, C. J. T.; Canty, A. J.; Sharma, M.; Brookes, N. J.; Yates, B. F. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 11249
- ³⁰ Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740
- ³¹ Nishikata, T.; Abela, A. R.; Huang, S.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 4978
- ³² Larrosa, I.; Lebrasseur, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926
- ³³ a) Yang, S.-D.; Sun, C.-L.; Fang, Z.; Li, B.-J.; Li, Y.-Z.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1473 b) Zhao, J.; Zhang, Y.; Cheng, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7428
- ³⁴ Liégault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022
- ³⁵ Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159
- ³⁶ a, Lindström, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751 b, Li, C.-J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68 c) Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302 d) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095
- ³⁷ Herrerias, C. I.; Yao, X.; Li, Z.; Li, C. -J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2546
- ³⁸ a) Chanda, A.; Fokin, V. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725 b) Klijn, A. E.; Engberts, J. B. F. N. *Nature* **2005**, *435*, 746 c) Coyne, A. G.; Butler, R. N.; *Chem. rev.* **2010**, *110*, 6302 d) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275
- ³⁹ Lubineau, A.; Auge, J.; Queneau, Y. *Synthesis* **1994**, 741
- ⁴⁰ Jung, Y. S.; Marcus, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5492
- ⁴¹ Li, B.; Dixneuf, P. H. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5744
- ⁴² Okamoto, M.; Watanabe, M.; Yamaji, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *664*, 59
- ⁴³ Turner, G. L.; Morris, J. A.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7996
- ⁴⁴ Ohnmacht, S. A.; Mamone, P.; Culshaw, A. J.; Greaney, M. F.; *Chem. Comm.* **2008**, 1241
- ⁴⁵ Chen, F.; Min, Q. Q.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2992
- ⁴⁶ Joucla, L.; Batail, N.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2929
- ⁴⁷ Dwars, T.; Paetzold, E.; Oehme, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7174
- ⁴⁸ Morawetz, H. *Adv. Catal.* **1969**, *20*, 341
- ⁴⁹ Brown, J. M.; Baker, S. K.; Colens, A.; Darwent, J. R. *Enzymic and Non-enzymic Catalysis* (Eds.: P. Dunhill, A. Wiseman, N. Blakebrough), Horwood, Chichester, 1980, p. 111
- ⁵⁰ a) Krasovskiy, A.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15592 b) Nishikata, T.; Lipsutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12103 c) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 59 d) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 3 e) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R.; Abela, A. R.; Ghorai, S.; Krasovskiy, A.; Duplais, Christophe *Platinum Metals Rev.*, **2012**, *56*, 62
- ⁵¹ Nishikata, T.; Abela, A. R.; Lipshutz, B. H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 781

- ⁵² Boele, M. D. K.; Van Strijdonok, G. P. F.; De Vries, A. H. M. Kamer, P. C. J.; De Vries, J. G.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586
- ⁵³ Nishikata, T.; Lipshutz, B. H.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1972
- ⁵⁴ a) Ogita, H.; Isobe, Y.; Takaku, H.; Sekine, R.; Goto, Y.; Misawa, S.; Hayashi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3473 b) Mitsch, A.; Wißner, P.; Böhm, M.; Silber, K.; Klebe, G.; Sattler, I.; Schlitzer, M. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2004**, *337*, 493 c) Hirai, K.; Ishiba, T.; Sugimoto, H.; Sasakura, K.; Fujishita, T.; Toyoda, T.; Tsukinoki, Y.; Joyama, H.; Hatakeyama, H.; Hirose, K. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 764 d) Hirai, K.; Fujishita, T.; Ishiba, T.; Sugimoto, H.; Matsutani, S.; Tsukinoki, Y.; Hirose, K. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1466
- ⁵⁵ Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235
- ⁵⁶ Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. do C.; Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652
- ⁵⁷ Counciller, C. M.; Eichman, C. C.; Wray, B. C.; Welin, E. R.; Stambuli, J. P. *Org. Synth.* **2011**, *88*, 33
- ⁵⁸ Rogness, D. C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2289
- ⁵⁹ Walsh, D. A. *Synthesis* **1980**, 677
- ⁶⁰ Prasad, K.; Lee, G. L.; Chaudhary, A.; Girgis, M. J.; Stremke, J. W.; Repic, O. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 723
- ⁶¹ Jia, X.; Zhang, S.; Wang, W.; Luo, F.; Cheng, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3120
- ⁶² Li, C.; Wang, L.; Li, P.; Zhou, W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10208
- ⁶³ Wu, Y.; Li, B.; Mao, F.; Li, X.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3258
- ⁶⁴ Baslé, O.; Bidange, J.; Shuai, Q.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1145
- ⁶⁵ Lu, J.; Zhang, H.; Chen, X.; Liu, H.; Jiang, Y.; Fu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 529
- ⁶⁶ P. Fang, M. Li, H. Ge *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11898
- ⁶⁷ Guin, S.; Rout, S. K.; Banerjee, A.; Nandi, S.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5294
- ⁶⁸ Weng, J.; Yu, Z.; Liu, X.; Zhang, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1205
- ⁶⁹ Yin, Z.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11339
- ⁷⁰ a) Wu, Y.; Choy, P. Y.; Mao, F.; Kwong, F. Y. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 689
- ⁷¹ Towe, K. M. *Nature* **1990**, *349*, 54
- ⁷² Basch, H.; Mogi, K.; Musanew, D.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7249
- ⁷³ a) Harms, W. M.; Eisenbraun, E. J. *Org. Prep. Proced. Int.* **1972**, *4*, 67; Yamazaki, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2129; b) Das, T. K.; Chaudhari, K.; Nandan, E.; Chandwadkar, A. J.; Sudalai, A.; Ravindranathan, T.; Sivasanker, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3631; c) Dapurkar, S. E.; Kawanami, H.; Yokoyama, T.; Ikushima, Y. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1025; d) Rangarajan, R.; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2435; e) Rathore, R.; Saxena, N.; Chandrasekaran, S. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1493; f) Parish, E. J.; Chitrakorn, Wei, T.-Y. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1371

-
- ⁷⁴ Barton, D. H. R.; Gastiger, M. J.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 41.
- ⁷⁵ Barton, D. H.; Hay-Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1979
- ⁷⁶ Barton, D. H.; Boivin, J.; Gastiger, M.; Morzycki, J.; Hay-Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B.; Ozbalik, N.; Schwartzentruber, K. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 947
- ⁷⁷ Balavoine, G.; Barton, D. H.; Boivin, J.; Gref, A.; Ozbalik, N.; Rivière, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2849
- ⁷⁸ Barton, D. H. R.; Beloeil, J.-C.; Billion, A.; Boivin, J.; Lallemand, J.-Y.; Mergui, S. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 273
- ⁷⁹ a) Barton, D. H. R.; Halley, F.; Ozbalik, N.; Young, E.; Balavoine, G.; Gref, A.; Boivin, J.; *New J. Chem.* **1989**, 13, 177 b) Barton, D. H. R.; Halley, F.; Ozbalik, N.; Schmitt, M.; Young, E.; Balavoine, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7144
- ⁸⁰ a) Barton, D. H. R.; Csuhai, E.; Doller, D.; Geletii, Y. V. *Tetrahedron* **1991**, 47, 6561 b) Barton, D. H. R.; Be'vie're, S. D.; Chavasiri, W.; Csuhai, E.; Doller, D. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2895
- ⁸¹ About-Jaudet, E.; Barton, D. H. R.; Csuhai, E.; Ozbalik, N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1657
- ⁸² Barton, D. H. R.; Wang, T.-L. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1011
- ⁸³ Kim, S. S.; Sar, S. K.; Tamrakar, P. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 7, 937
- ⁸⁴ Nakanishi, M.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal* **2007**, 349, 861
- ⁸⁵ a) Nam, W. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 522 b) Costas, M.; Mehn, M. P.; Jensen, M. P.; Lawrence, Q. Jr. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 939
- ⁸⁶ Sheu, C.; Richert, S. A.; Cofré, P.; Ross Jr., B.; Sobkowiak, A.; Sawyer, D. T.; Kanofsky, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1936
- ⁸⁷ Barton, D. H. R.; Beck, A. H.; Taylor, D. K. *Tetrahedron* **1995**, 51, 5245
- ⁸⁸ Barton, D. H. R.; Chavasiri, W. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 19
- ⁸⁹ Barton, D. H. R.; Hu, B.; Taylor, D. K.; Wahl, R. U. R. *Tetrahedron letters* **1996**, 37, 1133
- ⁹⁰ Lenze, M.; Bauer, E. B. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2009**, 117
- ⁹¹ Nagano, T.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **2008**, 37, 1042
- ⁹² Stavropoulos, P.; Cetin, R.; Tapper, A.; *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 745.
- ⁹³ Barton, D. H. R.; Hill, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1431
- ⁹⁴ Barton, D. H. R.; Doller, D. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 504
- ⁹⁵ Barton, D. H. R. *Synlett* **1997**, 229
- ⁹⁶ Das, P.; Que, L. Jr. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 947
- ⁹⁷ Barton, D. H. R.; Hu, B.; Taylor, D. K.; Wahl, R. U. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 1031
- ⁹⁸ Newcomb, M.; Simakov, P. A.; Park, S.-U. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 819
- ⁹⁹ Perkins, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 229

- ¹⁰⁰ a) Minisci, F.; Fontana, F.; Araneo, S.; Recupero, F.; Zhao, L. *Synlett* **1996**, 119 b) Minisci, F.; Fontana, F. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 1427 c) Minisci, F.; Fontana, F.; Araneo, S.; Recupero, F. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 3759
- ¹⁰¹ Barton, D. H. R.; Bévière, S. D.; Chavasiri, W.; Doller, D.; Hu, B. *Tetrahedron Letters* **1992**, 33, 5473
- ¹⁰² a) Frye, S. V.; Johnson, M. C.; Valvano, N. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3750 b) Hu, W.; Guo, Z.; Chu, F.; Bai, A.; Yi, X.; Cheng, G.; Li, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 1153 c) Kamal, A.; Ixman, E.; Arifuddin, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7743 d) Mizuno, M.; Yamamoto, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3629
- ¹⁰³ Naik, S.; Bhattacharjya, G.; Talukdar, B.; Patel, B. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1254
- ¹⁰⁴ a) Szabó, F.; Daru, J.; Simkó, D.; Nagy, T. Zs.; Stirling, A.; Novák, Z. *Adv Synth. Catal.* **2013**, 355, 685 b) Szabó, F.; Simkó, D.; Novák, Z. *RSC Advances*, **2014**, 4, 3883
- ¹⁰⁵ Szabó, F.; Pethő, B.; Gonda, Zs.; Novák, Z. *RSC Advances* **2013**, 3, 4903
- ¹⁰⁶ D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 16474
- ¹⁰⁷ Yuan, Yu; Chen, Duanteng; Wang, Xiaowei *Adv. Synth. Cat.* **2011**, 353, 3373
- ¹⁰⁸ Wardrop, A.W.H. et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1976**, 1279
- ¹⁰⁹ Lednicer, D.; Emmert, D. E. *J. Het. Chem.* **1971**, 8, 903
- ¹¹⁰ Dziewonski; *Sternbach Roczniki Chemii* **1933**, 13, 704
- ¹¹¹ Fang, P.; Li, M.; Ge, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11898
- ¹¹² Li, Chengliang; Wang, Lei; Li, Pinhua; Zhou, Wei *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 10208
- ¹¹³ Li, Chengliang; Wang, Lei; Li, Pinhua; Zhou, Wei *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 10208
- ¹¹⁴ Mahanty, Jyan S.; De, Mahuya; Das, Palas; Kundu, Nitya G. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 13397
- ¹¹⁵ a) Wu, Y.; Choy, P. Y.; Mao, F.; Kwong, F. Y. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 689. b) Yin, Z.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11339. c) Weng, J.; Yu, Z.; Liu, X.; Zhang, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1205. d) Guin, S.; Rout, S. K.; Banerjee, A.; Nandi, S.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5294.
- ¹¹⁶ Khedkar, M. V.; Tambade, P. J.; Qureshi, Z. S.; Bhanage, B. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 36, 6981.
- ¹¹⁷ Carter, M. C.; Alber, D. G.; Baxter, R. C.; Bithell, S. K.; Budworth, J.; Chubb, A.; Cockerill, G. S.; Dowdell, V. C. L.; Henderson, E. A.; Keegan, S. J.; Kelsey, R. D.; Lockyer, M. J.; Stables, J. N.; Wilson, L. J.; Powell, K. L. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2311.
- ¹¹⁸ Fryer, R. I.; Gu, Z.-Q.; Wang, C.-G. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1661.
- ¹¹⁹ Coombs, R. V.; Danna, R. P.; Denzer, M.; Hardtmann, G. E.; Huegi, B.; Koletar, G.; Koletar, J.; Ott, H.; Jukniewicz, E. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1237.
- ¹²⁰ Elson, L. A.; Gibson, C. S.; Johnson, J. D. A. *J. Chem. Soc.* **1930**, 0, 1128.
- ¹²¹ Cliff, G. R.; Jones, G.; Woollard, J. McK. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2072.
- ¹²² Wu, Y.-T.; Bandera, D.; Maag, R.; Linden, A.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10729
- ¹²³ Zhang, W.; Cao, X.-Y.; Zi, H.; Pei, J., *Org. Lett.* **2005**, 7, 959
- ¹²⁴ Li, C.; Wang, L.; Li, P.; Zhou, W. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 10208

-
- ¹²⁵ Kumar, R. A.; Maheswari, C. U.; Ghantasala, S.; Jyothi, C.; Reddy, K. R.; *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 401.
- ¹²⁶ ELI LILLY AND COMPANY Patent: WO2005/40110 A1, **2005**.
- ¹²⁷ AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH; CHEN, Zhikuan; LIU, Qinde; SINGH, Samarendra P.; ZEN, Achmad Patent: WO2010/96019 A1, **2010**.
- ¹²⁸ Jiang, W.-F.; Wang, H.-L.; Wang, A.-G.; Li, Z.-Q.; *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1888
- ¹²⁹ Sinkeldam, Renatus W.; Tor, Yitzhak; *Organic and Biomolecular Chemistry* **2007**, 16, 2523
- ¹³⁰ Fuerstner, A.; Jumbam, D. N. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5991
- ¹³¹ Branchi, B.; Balzani, V.; Ceroni, P.; Kuchenbrandt, M. C.; Klaerner, F.-G.; Blaeser, D.; Boese, R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5839
- ¹³² Jensen, T.; Madsen, R.; *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3990
- ¹³³ Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Choi, H.; Gottipamula, S.; Doyle, M. P.; *Org. Lett.*, **2005**, 7, 5167
- ¹³⁴ Shriner, R. L.; Turner, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, 52, 1267
- ¹³⁵ Gilman, H.; Meals, R. N. *J. Org. Chem.* **1943**, 8, 126
- ¹³⁶ Miura, M.; Nojima, M.; Kusabayashi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)* **1980**, 12, 2909
- ¹³⁷ Takezawa, A.; Yamaguchi, K.; Ohmura, T.; Yamamoto, Yasunori; Miyaura, N. *Synlett* **2002**, 10, 1733
- ¹³⁸ Berini, C.; Winkelmann, O. H.; Vicic, D. A.; Navarro, O.; Otten, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 6857
- ¹³⁹ Babu, N. S.; Chen, C.-T.; Salunke, S. B. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1234
- ¹⁴⁰ Wang, X.; Wang, D. Z. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 3406
- ¹⁴¹ Alagiri, K.; Prabhu, Kandikere R.; *Tetrahedron* **2011**, 67, 8544